

Année : 1976

N° 280
.....

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jeanne LAURENT

Née le 11 Octobre 1938 au Havre

présentée et soutenue publiquement le 11 MARS 1976

DE L'INTERET DU DOSAGE SYSTEMATIQUE DE LA TRIIODOTHYRONINE
DANS L'EXPLORATION FONCTIONNELLE THYROIDIENNE :

A PROPOS DE 663 CAS DE DYSTHYROIDIES

Président : Monsieur FERNANDEZ, Professeur

THESE



UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVRARD	Clinique chirurgicale
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	MORIN	Semeiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et embryologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

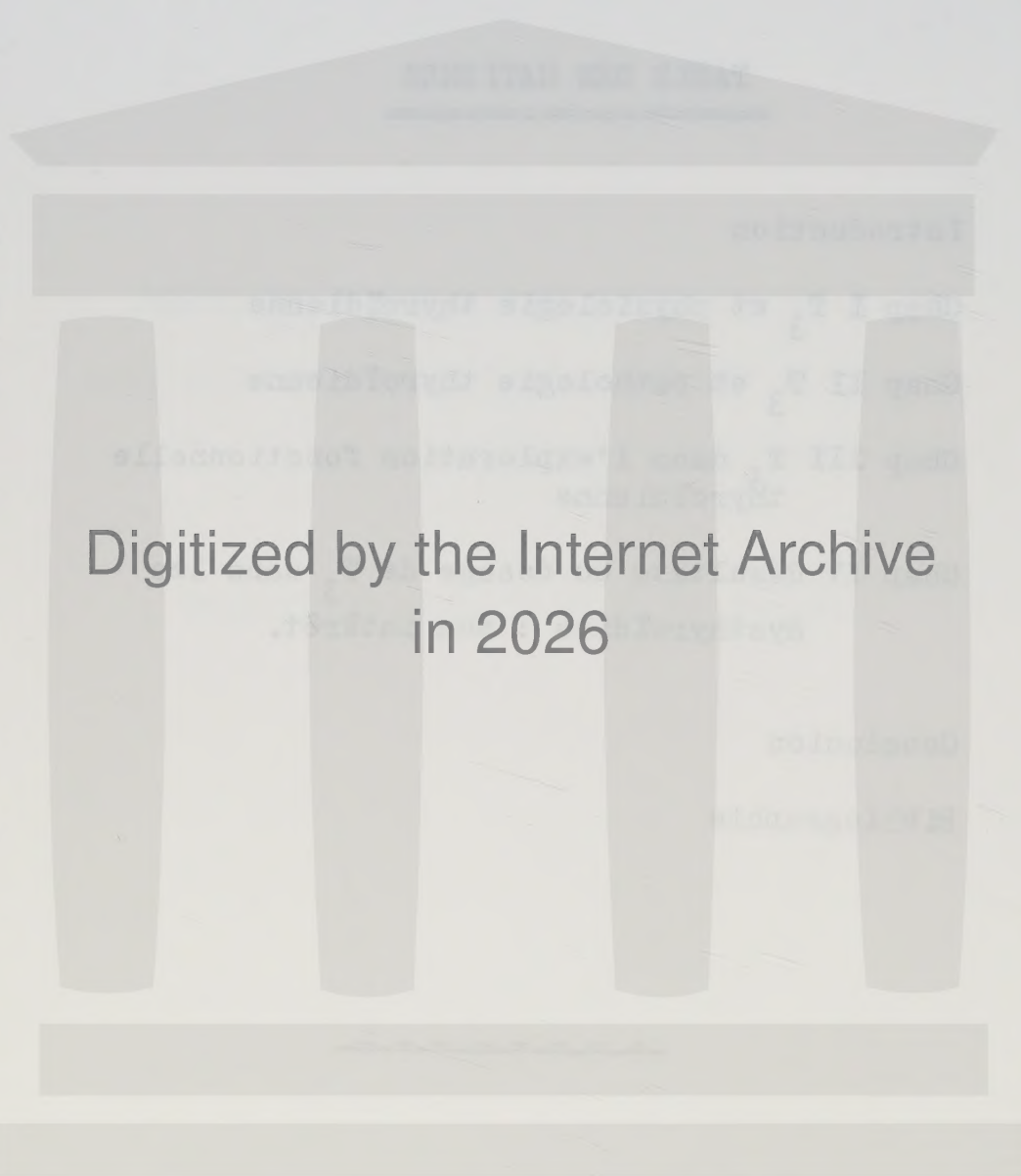
MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	AUBRIOT	Orthopédie traumatologie
	BAZIN	Thérapeutique réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro radiologie
Melle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	HOULTEVILLE	Neurochirurgie
Mme	LECACHEUX	Maladies infectieuses
	LECHEVALIER	Neurologie
	LECOQ	Ophtalmologie
	LEMMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie obstétrique
	POTIER J.C.	Médecine expérimentale
	POTTIER M.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	VERWAERDE	Thérapeutique
	THERON	Radiologie (Maitre de conférences délégué)
	ABBATUCCI	Radiologie (Maitre de conférences associé)

SOMMAIRE DES MATIERES

Introduction	P. 1
Chap. I DE L'INTERET DU DOSAGE SYSTEMATIQUE	P. 4
Chap. II DE LA TRIIODOTHYRONINE DANS L'EXPLORATION	P. 11
Chap. III FONCTIONNELLE THYROIDIENNE :	P. 19
Chap. IV Résultats de l'étude de T. dans les	P. 30
A PROPOS DE 663 CAS DE DYSTHYROIDIES	P. 32
Conclusion	P. 33
Bibliographie	P. 33

TABLE DES MATIERES

Introduction	p. I
Chap I T_3 et physiologie thyroïdienne	p. 4
Chap II T_3 et pathologie thyroïdienne	p. II
Chap III T_3 dans l'exploration fonctionnelle thyroïdienne	p. 19
Chap IV Résultats du dosage de T_3 dans les dysthyroïdies : son intérêt.	p. 30
Conclusion	P. 52
Bibliographie	p. 53



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

== ===== ==

Depuis la découverte de la triiodothyronine en 1952, faite simultanément par Roche et Michel, Gross et Pitt Rivers, de nombreux travaux ont permis d'établir l'intérêt physiologique de cette hormone.

L'ensemble des particularités biologiques de la triiodothyronine laissait supposer que son dosage dans le sang périphérique était d'un grand intérêt, tant pour approfondir nos connaissances physiologiques que pour son aide diagnostique en pathologie thyroïdienne. Malheureusement, les techniques de dosages chimiques ne permettaient pas d'appliquer en routine clinique ce dosage, en raison des difficultés de leur mise en oeuvre et de leur manque de précision. Ce n'est que depuis le développement des dosages radio-immunologiques de cette hormone, technique à la fois spécifique et rapide, que l'on a pu apprécier le rôle de la triiodothyronine en pathologie thyroïdienne. Dans ce travail, nous nous proposons de rapporter l'expérience de ce dosage à partir de 663 cas de dysthyroïdies. Nous étudierons successivement :

Chapitre I

La biosynthèse et la physiologie de la T_3 .

- a) Synthèse des hormones thyroïdiennes
- b) Transport des hormones thyroïdiennes dans le sang
- c) Conversion périphérique de T_4 en T_3 activée
- d) Lieu d'action de la T_3
- e) Régulation des hormones thyroïdiennes

Chapitre II

Le rôle de la T_3 en pathologie thyroïdienne

I - Intérêt du dosage de la T_3 dans l'hyperfonctionnement thyroïdien.

1) T_3 thyrotoxicose

a - définition

b - fréquence

2) Intérêt de la T_3 dans le diagnostic étiologique des différents hyperfonctionnements de la thyroïde

3) Intérêt de la T_3 dans l'hyperthyroïdie traitée

a - par l'iode

b - par les antithyroïdiens de synthèse ATS

II - La T_3 dans les goîtres

III - La T_3 dans l'hypofonctionnement de la thyroïde

Chapitre III

Les modes d'étude de la T_3 dans l'exploration fonctionnelle thyroïdienne

I - Techniques in vivo

1) Etudes statiques

a - mesures de fixation

b - séparation sur résines

2) Etudes dynamiques

Test de Werner

II - Techniques in vitro

1) P B I, R E I, I hormonal sur résines

2) Méthodes de dosage par saturation

Compétition T_4

— T_3

R I A T_3

- difficultés de R I A
- intérêt de la méthode de dosage de T_3 par R I A
- comparaison des différentes valeurs de T_3 par R I A et les anciennes méthodes de dosage
- variations de T_3 avec l'âge, la grossesse.

Chapitre IV

Résultats du dosage de T_3 dans les dysthyroïdies
Son intérêt.

I - Matériel et méthodes

- 1) examens demandés
- 2) discrimination des différentes populations

II - Dosage R I A de la T_3

- 1) Matériel et méthode de R I A
- 2) Caractéristiques de la méthode

III - Résultats

- 1) Moyennes de T_3 et leur écart type dans les trois populations
- 2) les histogrammes
- 3) puissance diagnostique respective des dosages de T_4 & T_3
- 4) T_3 thyrotoxicoses
- 5) Corrélations de T_3 et de différents paramètres âge, pouls, reflexogramme achilléen, T_4 , goître.

C O N C L U S I O N

CHAPITRE I

PHYSIOLOGIE THYROÏDIENNE

- a) Synthèse des hormones thyroïdiennes
- b) Transport des hormones thyroïdiennes dans le sang
- c) Conversion périphérique de T_4 en T_3 activée
- d) Lieu d'action de T_3
- e) Régulation des hormones thyroïdiennes

Conclusion

La triiodothyronine (T_3) et la Thyroxine (T_4) sont deux amino-acides iodés, biologiquement actifs, qui participent au métabolisme de l'individu et au maintien de l'état euthyroïdien.

a) La synthèse des hormones thyroïdiennes s'effectue dans la thyroïde, par iodation des radicaux tyrosyl d'une protéine thyroïdienne spécifique : la thyroglobuline (TG).. La figure n° I rappelle les étapes de cette biosynthèse. L'iodure circulant, d'origine endogène et exogène, est concentré par les cellules thyroïdiennes pour être oxydé et organifié, puis fixé sur les radicaux tyrosyl de la thyroglobuline, et, former la monoiodotyrosine (MIT) et la diiodotyrosine (DIT). Ces dernières donnent par couplage les formes actives hormonales thyroïdiennes triiodothyronine (T_3) et lathyroxine (T_4).

La thyroglobuline est ensuite hydrolysée; seules, les hormones T_4 et T_3 , sont libérées dans le sang, tandis que MIT et DIT sont désiodées à l'intérieur de la cellule thyroïdienne.

Toute cette biosynthèse se fait par l'intermédiaire de systèmes enzymatiques :

- 1) la peroxydase thyroïdienne en présence d' H_2O_2 pour les réactions d'oxydation des iodures, d'iodation des radicaux tyrosyl, et, probablement pour le couplage des iodotyrosines.
- 2) La protéolyse se fait sous l'action des cathepsines..
- 3) La deshalogénase contribue à la désiodation de MIT & DIT

b) La thyroxine est liée pour 60 % à une protéine de transport la thyroxine Binding globulin (TBG) et pour 30 %

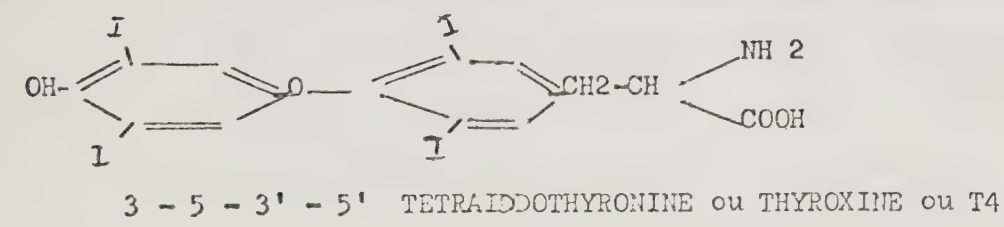
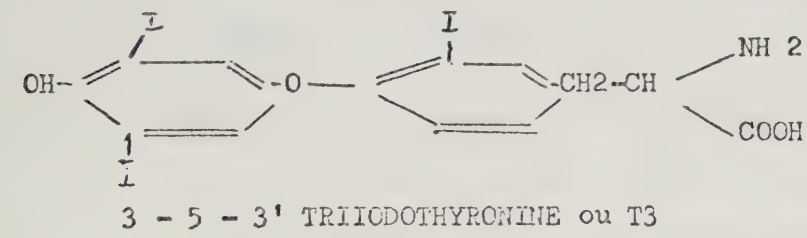
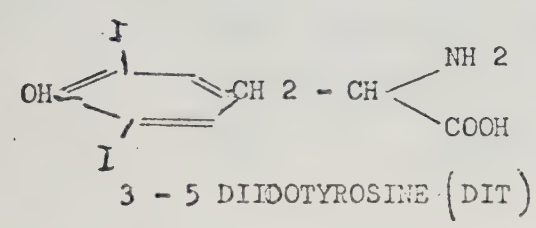
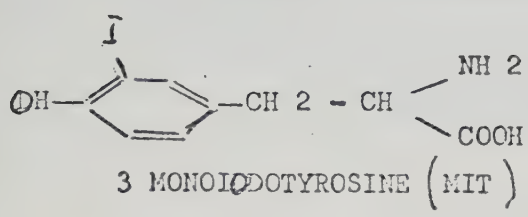
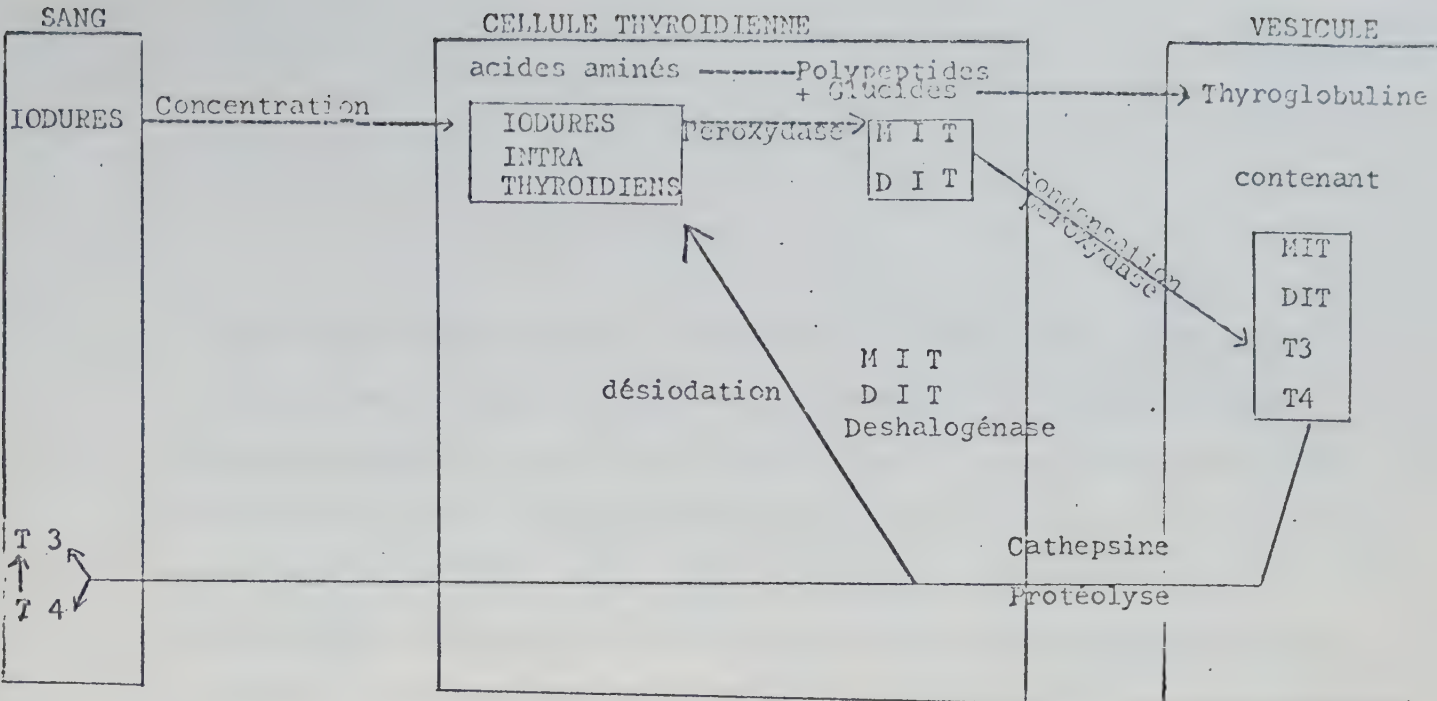


fig. 1 Etapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes

à une thyroxine binding préalbumin (TBPA) 10 % se fixant à l'albumine sérique. La T₃ est transportée dans le sérum, principalement sous forme liée à la TBG, mais avec une affinité deux à six fois moindre que celle de la T₄. La T₃ ne se lie pas à la TBPA, mais peut se lier à l'albumine..

La vitesse à laquelle la thyroxine ou la triiodothyronine quitte le plasma est inversement proportionnelle à la capacité de liaison de ces hormones avec les protéines sériques..



TBP = Thyroxine Binding protéines = protéines vectrices de thyroxine ayant des sites libres

TBP- T ₄ : complexe T ₄	}	liés au TBP
TBP- T ₃ : complexe T ₃		

Le tableau suivant résume les principales caractéristiques de ces deux hormones thyroïdiennes dans le sang.(Tab.n° I)

Normalement la T₃ ne constitue qu'une faible fraction (5%) du total des hormones en circulation.. Néanmoins, la T₃ a une durée de vie dans le sérum 4 à 5 fois plus courte que celle de la T₄, tandis que l'espace de distribution extra thyroïdien de la T₃ est 4 fois plus grand que celui de la T₄. Le pool extra thyroïdien de T₃ est environ de 100 microgrammes (T₄ : 500 microgrammes). Il en découle un taux de renouvellement de la T₃, 5 fois plus élevé que celui de la T₄..

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DE T₃

ET T₄ DANS LE SANG

M E S U R E S	T ₄	T ₃
Concentration dans le sérum µg/l	40 - 110	1 - 2 (1000 à 2000 ng/l)
Demi-vie dans le sérum -jours -	6 - 7	1 et 1/2
Espace de distribution (litres)	10	40
Renouvellement journalier %	10	50
PRODUCTION journalière totale µg/jour	100	50

Tableau N° I

TABEAU D'APRES GHARIB (1974)

La concentration totale de T_3 dans le sérum, comme celle de la T_4 , est affectée par des modifications de la capacité de liaison de la TBG. Quand le taux de TBG circulant est augmenté, (soit au cours de la grossesse par la suite de l'imprégnation oestrogénique, soit par traitement anti-conceptionnel, (De Visscher et Coll. 1969)), le niveau de T_3 est anormalement haut en dépit d'une euthyroïdie clinique. Inversement, une diminution de la capacité de liaison de la TBG (Syndrome de Cushing, fortes doses de cortisone, syndrome nephrotique, après administration d'androgènes) est associée à une diminution de la concentration sérique de T_3 sans signes d'hypothyroïdie biologique. Cependant, dans ces deux cas, les quantités de T_4 et T_3 libres qui représentent les fractions hormonales actives au niveau des tissus, sont normales..

c) Conversion périphérique de T_4 en T_3 activée

1 - La sécrétion thyroïdienne de T_3 a été prouvée par l'étude de la concentration sérique en T_3 dans le sang artériel et veineux thyroïdien, la concentration étant plus importante dans le sang veineux (Singer et Nicoloff 72)

2 - Cependant, des études réalisées après marquage au C_{14} de la thyroxine, ont démontré l'existence d'une conversion périphérique de T_4 en T_3 (Singer et Nicoloff 72). Il est actuellement admis qu'un tiers de la T_4 métabolisée est désiodée en T_3 . Cette fraction de la T_3 provenant de la T_4 représente 30 % du pool de T_3 extrathyroïdien. Le lieu de conversion de T_4 en T_3 n'est pas bien connu; on pense qu'il pourrait s'agir du foie et du rein (Gharib 1974)..

d) Seule la T_3 libre pénètre dans la cellule périphérique et se fixe sur les récepteurs nucléiques (Degroot & Coll. 1975). Cette fixation de la T_3 sur les sites nucléaires, peut être déplacée par d'autres composés: LT_4 , Triac, isomère dextrogyre de T_4 . Les T_3 récepteurs nucléaires, normalement présents chez l'euthyroïdien, peuvent être absents ou anormaux chez les sujets présentant une résistance périphérique à l'action de l'hormone thyroïdienne (Refetoff & Coll. 1975).

La T_3 , après sa fixation sur les récepteurs nucléaires de la cellule réceptrice, est responsable de nombreux effets métaboliques. Le plus important est la stimulation de la Calorigénèse et de la consommation d'oxygène par les tissus in vivo comme in vitro. Les hormones thyroïdiennes jouent également un rôle majeur dans la croissance et le développement, tout particulièrement au cours de la vie foetale, où elles apparaissent au 5ème mois.

e) Régulation des hormones thyroïdiennes..

La régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes s'effectue suivant un mécanisme de feed-back mettant en jeu l'hypophyse et l'hypothalamus (Mornex et Coll..)

I - L'Hypophyse.

Les cellules thyroïotropes de l'antéhypophyse sécrètent la TSH, glycoprotéine d'un poids moléculaire de 28.000, formée de deux sous-unités.. Son point d'impact principal est la glande thyroïde, et son action initiale est une activation de la formation des gouttelettes de colloïde et de la protéolyse de la thyroglobuline. Elle accélère ainsi la sécré-

tion des hormones thyroïdiennes. Cet effet sécrétoire a comme médiateur le système adényl-cyclase AMP cyclique. L'effet sur la synthèse des hormones et surtout sur la captation est plus long à s'exprimer (12 à 24 H de délai généralement).

- 2 - L'hypothalamus synthétise et secrète le TRH, triseptide, dont le rôle fondamental est d'activer la sortie de TSH.

Il existe une stimulation permanente des cellules thyroïdiques hypophysaires, dont l'efficacité est modulée par la concentration des hormones thyroïdiennes. Cette adaptation permanente aboutit ainsi à ajuster la sécrétion thyroïdienne, elle-même, aux besoins de l'organisme. Il semble que dans ce rôle la T_3 ait une importance et/ou une efficacité plus grande que la T_4 .

Les deux exemples suivants argumentent la régulation des hormones thyroïdiennes par un mécanisme de feed back mettant en jeu l'hypophyse de l'hypothalamus.

-1er Argument : Dans l'adaptation au froid, l'hypersécrétion de TSH succède aussi bien à un abaissement thermique périphérique que central. Le froid est, en effet, un puissant stimulant de sécrétion de TSH chez l'animal. Ce phénomène ne s'observe que chez le nouveau-né et l'enfant, et non chez l'homme adulte. Cette réponse est inhibée par la dexaméthasone..

-2me Argument : De même Hockins en 1949, a démontré le phénomène de feedback de l'axe thyroïdienne. Sa traduction évidente est fournie par l'effondrement de la captation de l'iode radioactif qui survient chez un sujet recevant des doses modérées de thyroxine (T_4) ou de (T_3) triiodothyronine. Une démonstration plus directe apparaît lorsque l'on établit une corrélation entre la concentration de thyroxine sérique et la concentration de TSH (Reicklin et Martin 1972). La décharge de TSH, consécutive à la stimulation hypothalamique est bloquée par l'administration préalable de T_3 (Wibler J.F. et Porter J.C. 1970). Il en est de même après injection de 50mg de T_4 (Martin J-B, Reicklin S, Endocrinology 1972). L'effet stimulant de TRH disparaît après un traitement par les hormones thyroïdiennes in vivo chez la souris (Bowers C.Y. Shally A.V. 1970) et chez l'homme (Fleischer N, Burgus R, Valew Dun T, Guillemin R.). In vitro, le phénomène a été démontré pour des antéhypophyses de rats et pour des antéhypophyses humaines (May P.B. Dokabedian R.K. 1973).. Malgré sa concentration sérique, beaucoup moins importante que la T_4 , des deux hormones thyroïdiennes, la T_3 est la plus active.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE THYROÏDIENNE

I - Intérêt du dosage de la triiodothyronine dans l'hyperfonctionnement thyroïdien.

I - T₃ thyrotoxicose

a) Définition

b) Fréquence

2 - Intérêt de la triiodothyronine dans le diagnostic étiologique des différents hyperfonctionnements de la thyroïde..

3 - Intérêt de la T₃ dans l'hyperthyroïdie traitée

a) par l'Iode

b) par les antithyroïdiens de synthèse (ATS)

II - Intérêt de la triiodothyronine dans les goîtres.

III - Intérêt de la triiodothyronine dans l'hypothyroïdie.

Le développement des dosages radioimmunologiques a permis de quantifier les taux normaux et pathologiques de T_3 dans le sérum.

Sur le plan clinique, il existe un tableau particulier de thyrotoxicose, qu'il n'est pas possible de distinguer cliniquement de la maladie de Basedow ou du goitre nodulaire toxique, mais qui se caractérise par une augmentation du taux de triiodothyronine, sans modification du taux de thyroxine, il s'agit de l'hyper thyroïdie à T_3 . Cependant, toute augmentation de T_3 ne signifie pas nécessairement une thyrotoxicité vraie. En effet on peut trouver des taux de T_3 élevés, dans le cas d'anomalies des protéines vectrices (De Visscher et Col 1969) ou lors d'ingestion de triiodothyronine..

Nous étudierons, dans ce chapitre, l'apport du dosage systématique de la T_3 en pathologie et en physiopathologie thyroïdienne..

I - Intérêt du dosage de la triiodothyronine dans l'hyperfonctionnement thyroïdien.

Les dosages répétés et systématiques de la triiodothyronine ont permis en 1970 à Hollander et Coll. d'expliquer une entité clinique que l'on ne pouvait comprendre jusqu'à présent.

1°) Ce Tableau de T_3 thyrotoxicose présentait les caractéristiques suivantes :

- Sur le plan clinique, on peut voir : soit le tableau classique d'hyperthyroïdose, associant ou non les signes cliniques de la maladie de Basedow (tachycardie, amaigrissement, tremblement, thermophobie, asthénie); soit une exophtalmie isolée endocrinienne (8 cas Hersh et Coll. 1974).

- Sur le plan biologique, les autres caractéristiques sont les suivantes :

- augmentation du métabolisme de base
- chiffres de fixation à l'iode I3I normaux
- test de transfert de triiodothyronine normal
- dosage de thyroxine et index de thyroxine normaux
- Absence de freinage après administration prolongée (10 Jours) de L. triiodothyronine ou de TRH
- TBG (Thyroxine Binding Globulin) normale
- la triiodothyronine, seule augmentée, explique ce tableau physiopathologique particulier.

Le tableau n° 2 indique la fréquence de ces T_3 thyrotoxicoses..

FREQUENCE DES T₃ THYROTOXICOSES

AUTEURS	TOTAL	HYPERTHYROIDIE		T ₃ THYROTOXICOSES	
	Nombre de Malades	n	%	n	%
HESH HUEFFNER	15	8	50	7	90
MITSUMA KIHEI 1971	337	205	60	40	20
GHARIB WAHNER	155	25	18	7	28
J. P NOUEL 75	207	75	30	5	5
NOUEL & BRUNELLE 74	370	125	30	5	5

Tableau N° 2

n = Nombre de malades ..

On constate que la fréquence des T_3 thyrotoxicoses varie de 5 % à 30 % suivant les auteurs, la fréquence de 90% observée par Hueffner, ne pouvant être retenue, en raison du trop petit nombre de malades considérés dans cette enquête..

Le dosage systématique de la T_3 chez les dysthyroïdies a permis de soulever une nouvelle hypothèse, d'un intérêt capital dans le diagnostic précoce de thyrotoxicoses.

C.S.Hollander et Mitsuma ont en effet montré que l'élévation du taux de T_3 peut précéder, de cinq semaines à neuf mois, l'installation des manifestations patentes d'hyperthyroïdie tandis que les taux de T_4 restent normaux..

Ces observations suggèrent que les malades hyperthyroïdes peuvent passer par une étape de T_3 thyrotoxicose, avant le développement de la forme habituelle de thyrotoxicose, et que le diagnostic précoce de la maladie peut être fait par un dosage sérique systématique de T_3 . On peut aussi penser que, chez les malades à haut risque de développer une thyrotoxicose (entr'autre ceux dont la famille comporte une importante histoire de maladie thyroïdienne), on pourrait diagnostiquer plus rapidement par un dosage de T_3 .

29) Dans les hyperfonctionnements thyroïdiens, les valeurs de T_3 et de T_4 même si elles sont toutes les deux élevées n'évoluent pas parallèlement ce qui confère à la T_3 un intérêt supplémentaire dans le diagnostic discriminatif des hyperthyroïdies..

Dans les cas typiques d'hyper thyroïdie (clinique et biologique), la plupart des auteurs ont montré que les taux de T_3 sont toujours augmentés, ce dosage ayant un meilleur

pourvoir diagnostique que le dosage de la T_4 .

a) - Abuid & Larsen (Juillet 1974) ont étudié l'évolution du rapport $\frac{T_4}{T_3}$ en fonction de la quantité de T_3 & T_4 circulants chez 66 sujets hyperthyroïdiens, non traités. Ce rapport $\frac{T_4}{T_3}$ par Kg de poids est de 71 ± 3 dans l'euthyroïdie, 48 ± 2 dans l'hyper thyroïdie. Il existe une corrélation inverse, statistiquement significative, entre le rapport $\frac{T_4}{T_3}$ et la T_3 sérique, le rapport étant d'autant plus faible que la concentration de T_3 est élevée. Par contre, il n'a pas été trouvé de relation entre ce rapport $\frac{T_4}{T_3}$ et le taux de T_4 .

Cet excès de T_3 pourrait être dû, soit à une augmentation de la sécrétion thyroïdienne de T_3 , soit à une augmentation de désiodation de T_4 , soit aux deux mécanismes..

b) - Chez les malades porteurs de nodules hyperfixants, l'augmentation de la T_3 est toujours signalée en cas d'adénome toxique, ces taux sont par contre normaux, dans les cas de nodules autonomes (Peyrin et col. 1974).

3°) Intérêt de la T_3 dans l'hyperthyroïdie traitée.

Le dosage radioimmunologique de la triiodothyronine constitue un élément important dans la surveillance biologique des hyperthyroïdies traitées. Il permet, en effet, de détecter certaines rechutes, inexpliquées jusqu'alors, et de comprendre l'évolution biologique. Nous allons successivement étudier l'intérêt de la T_3 dans la surveillance des sujets hyperthyroïdiens, traités par l'I 131 et par les antithyroïdiens de synthèse.

a) par l'iode I31

Bella-barba et Coll (Boston 1975), ont effectué des dosages systématiques de T_3 , T_4 et TSH chez 156 hyperthyroïdiens traités par l'iode I31, sur une période s'étalant de 3 à 5 ans..

Chez 36 de ces patients, on note une élévation de la TSH, bien qu'ils soient cliniquement euthyroïdiens. Parmi ces mêmes 36 patients à TSH élevée, 20 avaient une T_3 et T_4 normales, 16 avaient une T_3 légèrement élevée ou normale et une T_4 basse. 12 parmi ces 16 derniers développèrent une hypothyroïdie clinique et biologique 3 à 5 mois plus tard. Les 24 autres malades, bien qu'ayant une TSH élevée (12 - 68 μ U/ml), restèrent cliniquement euthyroïdiens. Ces résultats indiquent que, chez certains malades traités par l'iode I3I, la dissociation des niveaux de T_4 et T_3 précède souvent le développement de l'hypothyroïdie et une élévation de TSH sérique n'est pas toujours un critère d'hypothyroïdie secondaire.

Dans les cas caractérisés par une augmentation de TSH et un rapport T_3/T_4 normal, le mécanisme d'hypersécrétion de TSH permettrait le maintien d'une fonction thyroïdienne normale.

b) par les antithyroïdiens de synthèse

Les antithyroïdiens de synthèse (Propylthiouracil, PTU et méthylmercapto imidazol, MMI), inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes. Plusieurs auteurs, (Oppenheimer, Schartz 1972, Abuid et Larsen 1974, Geffner, Azukizawa 1975), ont étudié l'évolution du taux de T_3 et T_4 circulants, chez des malades traités par ces drogues. Ils ont montré que la diminution de T_3 sérique est plus importante chez les sujets traités par PTU que par MMI. Le PTU inhiberait la T_4 désiodation périphérique chez les hyperthyroïdiens et par là, diminue la production de T_3 à partir de T_4 (Larsen)..

Une étude faite sur des rats thyroïdectomisés à qui l'on injectait de la T_4 marquée à l'I 125, montra, quand l'équilibre fut atteint, et après injection de PTU, que le taux de T_3 dérivant de T_4 , est significativement plus bas dans les tissus recevant du PTU (action inhibitrice de transformation de T_4 en T_3)

Le PTU possède donc une action supplémentaire, inhibitrice, que le MMI ne possède pas.

II/ Intérêt de la mesure de la T_3 dans les goîtres

Des analyses cinétiques de renouvellement de la triiodothyronine, faites chez le rat (Abrams et Larsen 1974) indiquent que 2/3 de la T_3 utilisée par jour, chez le rat normal vient de la T_4 . Si le rapport de conversion T_4 - T_3 reste le même, lors d'un déficit en iode, il apparaît alors que 90% de la T_3 provient directement de la thyroïde. Il semblerait donc, que la sécrétion absolue de T_3 augmente de plusieurs fois au cours du déficit iodé. Les animaux, déficients en iode, sont apparemment euthyroïdiens. La coexistence d'un taux normal ou augmenté de T_3 dans le sang, avec une augmentation de T_4 , suggère que la T_4 chez le rat normal sert essentiellement de précurseur à la T_3 .

Chopra et Col. 1975 étudièrent les variations des taux de T_4 , T_3 , TSH chez des sujets ayant un goître dans une région (Nouvelle Guinée) où prédominent les goîtres endémiques dus à un déficit en iode. Ils montrent que la T_4 circulante exerce un effet de feed-back sur le TSH sérique et, contrairement à ce qui se passe dans l'euthyroïdie, la T_4 a un rôle plus important que la T_3 . Ce qui concorde avec les expériences faites sur le rat. C'est la diminution du taux de T_4 chez les goîtres (le taux de T_3 restant normal) qui est le facteur important dans le déclenchement de l'apparition du goître.

III Intérêt de la T_3 dans l'hypothyroïdie

Si la détermination du taux de T_3 est un index utile des états d'hyperfonctionnement thyroïdien, il semble pour le moment, que les taux de TSH et de T_4 soient les meilleurs témoins des états d'hypothyroïdie, que ces hypothyroïdies soient spontanées, ou secondaires à une thyroïdectomie totale, subtotalaire ou postthérapeutique. Les valeurs de T_3 sont beaucoup moins abaissées que celles de T_4 .

: H Y P O			E U
T_3	ng/l	300 ± 220	800 ± 150 ng/l
T_4	μ g/l	9 ± 10	70 ± 20 μ g/l

Ceci conduit certains auteurs à dire, que l'hypothyroïdie se manifesterait, d'une manière séquentielle, avec perte de production de T_4 , puis plus tard de production de T_3 .

En conclusion, la T_3 joue un rôle très important en pathologie essentiellement dans tous les cas d'hyperfonctionnement thyroïdien. Ceci justifie d'introduire ce dosage dans l'exploration fonctionnelle thyroïdienne.

CHAPITRE III

EXPLORATION FONCTIONNELLE THYROIDIENNE

I/ TECHNIQUES IN VIVO

1°) Etudes statiques

a/ Mesures de fixation

b/ Séparation sur résines

2°) Etudes dynamiques

Test Werner

II/ TECHNIQUES IN VITRO

1°) P B I

B E I

I hormonal sur résines

2°) Méthodes de dosage par saturation

compétition T_4

— T_3

R I A — T_3 = difficultés

= intérêt, méthode

= $\neq$ valeurs de R I A selon

$\neq$ équipes, $\neq$ dosages

= comparaison avec ancienne méthode de dosage

= variation de T_3 avec âge, grossesse..

CONCLUSION

Jusqu'à l'introduction en routine clinique des dosages spécifiques des hormones thyroïdiennes, l'exploration fonctionnelle thyroïdienne était essentiellement basée sur l'emploi de l'iode radioactif permettant de mesurer la fixation thyroïdienne la sécrétion thyroïdienne (PBI radio-actif) et, par des épreuves dynamiques, de tester l'intégrité de l'axe hypophysothyroïdien dont la réponse est toujours perturbée dans les T3 toxiques.

Après un bref rappel des techniques utilisant l'I 131, nous nous étendrons plus longuement sur les épreuves in vivo qui permettent en routine clinique de doser les hormones thyroïdiennes T3 et T4, base actuelle de l'exploration fonctionnelle.

TECHNIQUES IN VIVO

I/ ETUDES STATIQUES

A/ Mesures de fixation

Pendant plus de vingt ans, l'exploration fonctionnelle a reposé sur l'emploi de l'I 131.

La courbe de fixation thyroïdienne est obtenue, après administration de 5 à 15 μ Ci d'Iode radioactif per os, et après la mesure de l'activité au niveau de la thyroïde, avec un collimateur approprié, à 2 h 30 et 24 h.

Résultats sur tableau - Tableau n°3 d'après Fragu et collègues (1973).

La fixation est beaucoup plus précoce chez l'hyperthyroïdien (maximum à 24 h), tandis que la fixation est faible et tardive chez l'hypo.

Fix. radioact. %	Euthyroïdiens		Hyperthyroïdiens	Hypo-thyroïdiens
	Sans goitre	avec Goître		
2 h 30	15,4 $\pm$ 8	21,7 $\pm$ 12	57,7 $\pm$ 20	5,6 $\pm$ 5,1
6 h	25,6 $\pm$ 12,4	33,9 $\pm$ 15,4	70,7 $\pm$ 15,2	8,4 $\pm$ 7,9
24 h	40,5 $\pm$ 14,2	46,8 $\pm$ 16,2	69,7 $\pm$ 13,9	15,9 $\pm$ 12,2

Fixation Thyroïdienne

Tableau N° 3 d'après Fragu & Col. (1973)

Les résultats des mesures de fixation sont fonction de l'importance des différents pools d'iode du sujet examiné, ceux-ci pouvant varier considérablement selon les apports alimentaires. C'est ainsi que la fixation normale est plus élevée chez les sujets vivants en France, dont l'apport quotidien en Iode alimentaire est moindre que celui des habitants de Etats Unis. Il existe, d'autre part, dans certains goîtres en particulier endémiques, des fixations élevées, qui ne correspondent pas pour autant à une augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes, et qui sont liées dans ce cas à une diminution du pool des iodures extrathyroïdiens.

B/ Séparation sur résines (Fragu et Col. 1972)

Les épreuves de fixation thyroïdienne peuvent être complétées par l'étude de l'évolution de la radioactivité plasmaticue, au cours des premiers jours suivants l'administration d'I 131. Ils nécessitent la séparation de l'I plasmaticue sous forme organique, de celui s'y trouvant sous forme d'iodures.

La méthode de séparation la plus employée est le partage sur résines de type Amberlite, qui retient les iodures. Après passage des 2 colonnes superposées et élution appropriée, 3 fractions sont obtenues :

- la fraction I, constituée par les iodures, fixée sur la résine anionique $24^{\text{e}} \text{ h}^{\text{e}} \approx 70\% \text{ I}$ radio actif.
- la fraction P, contenue dans le filtrat, n'a pas de propriétés hormonales et correspond à la fraction non soluble dans le butanol acide c'est-à-dire les iodoprotéines $< 5\% \text{ I}$ radioactif
- la fraction H est la fraction hormonale correspondant aux iodothyronines fixées sur la résine cationique : $30\% \text{ I}$ radioactif (Philbert)

II - Etudes dynamiques

L'épreuve dynamique de freinage par la L triiodothyronine, proposée par Werner, explore l'intégrité du feed-back hypophyso-thyroïdien dont la réponse est inhibée dans l'hyperthyroïdie, notamment dans les T3 toxicoses. Cette technique consiste à mesurer la fixation de l'I I3I avant et après administration de LT3, pendant 10 jours, à raison de 75 µg/j.

Chez les sujets hyperthyroïdiens, les taux moyens d'abaissement des trois fixations sont nuls, alors qu'ils sont d'environ 70 % chez les euthyroïdiens. Le test de freinage est doué d'une haute valeur diagnostique, mais présente, malheureusement, des inconvénients en raison de sa durée, de la répétition des tests in vivo qu'il nécessite, de ses risques, notamment chez les sujets cardiaques, en raison de l'administration pendant 10 jours de LT3. Une étude, portant sur 71 malades suspects d'hyperthyroïdie et ayant eu simultanément un test de freinage et une séparation sur résine des fractions iodées plasmatiques a montré que, dans 60 % des cas, l'étude de la fraction hormonale radioactive aurait permis de se passer du test de freinage (Fragu Col 1974). Les épreuves à l'I I3I présentent une très grande puissance diagnostique (0 , 9 5 8) cependant, elles nécessitent l'administration de l'I I3I contr'indiquée chez la femme enceinte, chez l'enfant. De plus, elles immobilisent le malade, pendant 24 et 48 h et même parfois à plusieurs reprises, lorsque l'indication d'un test de Werner est porté.

Enfin, ces épreuves isotopiques sont inutilisables, en cas de saturation iodée, de traitement par le lugol et par les antithyroïdiens de synthèse (Tubiana Col.). C'est la raison pour laquelle, l'exploration fonctionnelle thyroïdienne s'est orientée vers des tests purement in vitro, que nous allons maintenant étudier.

II TECHNIQUES IN VITRO

Jusqu'à ces cinq dernières années, il était impossible de doser simultanément les deux hormones thyroïdiennes T_3 et T_4 . En effet, le dosage des hormones thyroïdiennes se faisait par méthode chimique, dont la sensibilité ne permet de doser que, soit l'iode lié aux protéines (PBI) soit l'iode hormonal (BEI et T_4 chimique).

A/ PBI BEI et T_4 CHIMIQUE

I/ P B I

Le dosage de l'iode protidique sanguin, (PBI) (Protein Bound Iodine), est une approche directe de l'activité sécrétrice de la thyroïde, puisque la majeure partie du PBI est formée de la T_4 et des traces de T_3 . Il existe un parallélisme entre le PBI et l'état fonctionnel de la thyroïde. L'hypersécrétion se traduit par une augmentation du PBI, et l'hyposécrétion par une diminution du PBI. Pris isolément, cet examen est en faveur de l'hyperthyroïdie dès qu'il donne des valeurs supérieures à $63 \mu\text{g/l}$, et en faveur de l'hypothyroïdie si ces valeurs sont inférieures à $40 \mu\text{g/l}$ (Barker S.B. 1948), les valeurs normales étant comprise entre 40 & $63 \mu\text{g/l}$. Cependant, il peut se produire une élévation du PBI, sans hyperthyroïdie, soit dans les cas d'administration de composés iodés d'origine exogène : médicaments contenant de l'iode, produits radiologiques de contraste; soit de composés iodés d'origine endogène, mais dépourvus d'action hormonale, comme dans les thyroïdites.

2/ B E I

Dans ces cas, la détermination de l'Iode extrait au Butanol BEI (Butanol extractable iodine) est un reflet fidèle de la sécrétion hormonale puisqu'il dose l'iode hormonal proprement dit. Mais cette méthode a l'inconvénient d'être longue

et, pour cela, difficilement utilisable en routine clinique.

3/ Le dosage de l'I hormonal, par une méthode chimique avec passage sur résines échangeuses d'ions, offre un intérêt certain pour évaluer l'activité sécrétoire de la thyroïde, en dosant l'ensemble de l'iode hormonal mais il ne permet pas de différencier la T_4 (45 $\mu\text{g/l}$ en moyenne) chez l'euthyroïdien de la T_3 présente en quantité 50 fois moindre (1,2 $\mu\text{g/l}$ en moyenne chez l'euthyroïdien). Cependant, deux phénomènes altèrent les résultats obtenus par résine échangeuse d'ion.

- 1 - les médicaments iodés, les produits de contraste utilisés en radiologie, et la multiplicité de l'emploi de substances actuelles, faussent les résultats.
- 2 - les variations, trouvées dans les différentes méthodes chimiques, sont dues à la fixation des hormones thyroïdiennes sur les résines, fixation non reproductible et liée à chaque type de résines utilisées dans l'expérience (Savoie et col. 1974).

B/ Méthodes de dosage des hormones thyroïdiennes par compétition et radioimmunologie

Ce n'est que, depuis le dosage des hormones thyroïdiennes circulantes par compétition, puis radioimmunologie, que l'on a pu doser la T_3 et la T_4 en routine clinique..

Ces méthodes font appel au principe de l'analyse par compétition, basée sur la dilution isotopique de la substance à mesurer (C. Beckers 1972). Ces techniques doivent obéir à 4 critères importants : elles doivent être sensibles de façon à permettre la détection de très faibles quantités de ces produits dans les liquides biologiques.

45 $\mu\text{g/l}$: T_4 1,2 $\mu\text{g/l}$: T_3

précises, c'est à dire offrir des garanties satisfaisantes de reproductibilité pour des microdosages spécifiques, c'est à dire rester valables en présence de diverses substances autres que le produit mesuré. La T_3 doit être différenciée de la T_4 , de la TG, de la MIT, DIT et autres composés tyrosyl, non hormonaux, et enfin exactes.

I° Méthode de dosage par radiocompétition

Le dosage de la T_4 par radiocompétition a été décrit par Ekins (1960) (saturation analysis) et par Murphy et Pattée (1964). La technique étudiée, utilise également la TBG comme protéine vectrice. La T_4 radio active est marquée à l'I 125. La première étape consiste à libérer la T_4 des protéines vectrices du plasma, à la doser et à l'extraire; l'ensemble est réalisé, soit par addition d'éthanol, soit par addition de méthanol ammoniacé (Savoie et Col. 1971). L'incubation des extraits plasmatiques et des doses standards, destinés à l'établissement d'une gamme d'étalonnage, est réalisée avec une quantité constante de TBG et un excès de T_4 marquée. La radioactivité est ainsi répartie entre une fraction libre et une fraction liée à la TBG, et la T_4 stable, présente, déplace l'équilibre établi entre les deux fractions radioactives. Ce déplacement est proportionnel à la concentration de T_4 stable. Il suffit ensuite de séparer les fractions libres et liées, de compter leur radioactivité pour obtenir la courbe d'étalonnage et la valeur du sérum à tester..

T_4 $\mu\text{g/l}$	EU	HYPER	HYPO
$\mu\text{g/l}$	$68,2 \pm 15,3$	$146,8 \pm 74,4$	$24,2 \pm 22,8$
	C.. Beck ers et Col. 1972		

La méthode de dosage de T_4 par compétition fait apparaître une plus grande fiabilité, surtout chez les sujets hyperthyroïdiens. La méthode par compétition, à l'aide de TBG, permet une plus grande spécificité de mesure de T_4 .

La TBG, liant également la T_3 , avec cependant un coefficient d'affinité plus faible que celui de la T_4 , plusieurs auteurs ont proposé de doser la T_3 par cette méthode. Cependant, il est indispensable de séparer préalablement par chromatographie, la T_3 de la T_4 si l'on veut obtenir le dosage spécifique de la T_3 . Cette méthode est difficilement utilisable en routine et a été abandonnée depuis l'introduction du dosage radio-immunologique (RIA) de la T_3 .

2° Aussi le dosage de la T_3 par RIA a t-il apporté un grand progrès du fait de la meilleure spécificité (élimination de la désiodation de T_4 en T_3). Nous décrirons la technique utilisée, dans le chapitre suivant, mais nous étudierons les difficultés et les avantages du dosage ria de T_3

a) Difficultés

La mise sur pied du dosage RIA de la T_3 paraissait, à première vue, difficile, puisque les hormones thyroïdiennes sont des acides aminés et n'ont donc pas de propriétés antigéniques. Cette difficulté n'est cependant qu'apparente, puisqu'on peut la tourner en conjuguant la thyroxine ou la triiodothyronine à un polypeptide, (comme la polylysine), ou à l'albumine. Une impulsion nouvelle dans le domaine du dosage

RIA de T_4 et T_3 a été donnée par les travaux de Chopra et Col. (1971) qui, au lieu d'utiliser la T_4 ou la T_3 , conjuguée à un polypeptide ou à une protéine, ont tout simplement injecté à des lapins de la thyroglobuline.. Ces auteurs montrèrent qu'il y avait moyen d'obtenir des anticorps anti- T_3 et anti- T_4 . Nous verrons, dans le chapitre suivant, les différentes valeurs de T_3 par le dosage radioimmunologique, différentes selon les auteurs et selon les techniques de RIA. Le table au p. 27' permet de comparer les valeurs obtenues par RIA et celles obtenues par les autres méthodes.. Nous remarquerons que :

(1) Les valeurs de T_3 , dues à la méthode par compétition, sont beaucoup plus élevées. Ceci est dû à la mauvaise séparation de T_4 & T_3 , et à la désiodation in vitro de T_4 en T_3 . D'autres causes d'erreurs sont dues à la formation d'esters méthyliques de la T_3 .

(2) La méthode par chromatographie en phase gazeuse, paraît fournir des résultats similaires aux techniques les plus récentes, mais nécessite une purification et une préparation délicate, qui ne permettent pas de procéder à la mesure de nombreux échantillons.

b) Avantages de la méthode

Mais cette méthode de dosage de T_3 par la radioimmunologie présente de nombreux avantages : elle permet de nombreux dosages en un temps relativement court (6 à 7 h).. Elle présente une spécificité pour la T_3 , une constance, dans le temps, sur un même sérum (un dosage de T_3 sur sérum frais et sur le même sérum congelé pendant deux ans ne montre aucune différence dans le résultat (Postmes et Col. 1974)).

Différentes valeurs de la T_3 chez l'euthyroïdien
et comparaison de ces valeurs selon les différentes méthodes de dosage (d'après Hagen Dinguid 1973)

M E T H O D E S		E U	
Dérivation par double isotope Hagen & Col. 1973		2250 ng/l $\pm$ 820	
<u>Compétition vis à vis de T B G</u>			
67 Narman et col.	3300	$\pm$	700 ng/l
69 Sterling et col.	2200	$\pm$	270 ng/l
71 Dussault et col.	980		
72 Izumi	3100	$\pm$	1200
<u>Chromatographie gazeuse</u>			
71 Nihei et col.	1370	$\pm$	230
<u>Colorimétrie</u>			
72 Shreiber Col.	1900		
R I A			
70 Ekins	1200		
71 Mitsuma et col.	1380	$\pm$	230
72 Lieblich et col.	1450	$\pm$	250
72 Brunelle et Col.	1320	$\pm$	250
Gharib et col.	2180		

Tableau N° 4

ng/l = nannogramme/l

c) Chez lessujets euthyroïdiens, on s'est aperçu que la valeur de la T3 variait en fonction de l'âge & de la grossesse.

- I - L'âge

Des études furent faites chez des nouveaux-nés japonais, pendant l'hiver et l'été. On constata une hypersécrétion de T4 et de T3 en hiver, s'expliquant par une augmentation de la TSH sérique plus importante l'hiver, et augmentée par l'intermédiaire du TRH, lui même stimulé par les récepteurs du froid. Aucune autre étude ne relate un fait semblable, chez l'adulte (Rogowski et col. 1974).

Rusckins et col. mesurèrent les différentes concentrations de T3 en fonction de l'âge (Rusckins col. 1973).

3 jours	1400 $\pm$ 162	ng/I
3 à 4 ans	1380 $\pm$ 260	ng/I
5 à 7 ans	1420 $\pm$ 470	ng/I
8 à 10 ans	1320 $\pm$ 440	ng/l
→ 18 ans	1290 $\pm$ 400	ng/l

Il n'existe pas de différence significative, à la puberté, chez la fille ou le garçon.

Le tableau p. 33, nous montre qu'il existe, de 5 ans à 93 ans, une diminution progressive de T3 pour les deux sexes, au fur et à mesure que l'on avance en âge. La T3 diminue d'environ 51 ng/l et par décade d'années. Il n'y a pas de différence essentielle entre les deux sexes.

Une diminution similaire, mais moins importante, est trouvée aussi pour la T4. Cette diminution de T3 serait due, ou à une altération de la synthèse thyroïdienne ou à une altération du métabolisme périphérique de la T3, ou refléterait-elle une altération de l'hormone de transport due à une diminution de concentration des protéines de transfert (Herman et coll. 1974).

GROUPE D' AGES	HOMMES		FEMMES		T O T A L		
	n	m	n	m	n	m	↵
5 - 9	7	1470	2	1260	9	1408	74
10 - 14	7	1430	14	1270	21	1326	66
15 - 19	7	1080	4	1090	11	1086	42
20 - 29	5	1040	8	1320	13	1352	81
30 - 39	10	1310	12	1200	22	1246	52
40 - 49	11	1060	10	1130	21	1094	51
50 - 59	3	1080	5	1030	8	1046	98
60 - 79	3	1240	6	1110	9	1152	54
80 - 93	4	810	9	970	13	922	69
T O T A L	57	1230	70	1170	127	1190	53

Tableau N° 5

VALEURS DE T_3 SELON AGE ET SEXE

n = nombre de sujets

m = moyenne de T_3 exprimée en nannogramme/litre

TAB. EAU D'APRES RUBINSTEIN ET COLL. 1973

→ 2 - la grossesse

La grossesse chez l'euthyroïdienne entraîne des variations de T3, T4 et TBG (Hotelling and Sherwood 1971). La mesure de T3 par la méthode de Sterling montre que la concentration de T3 dans le sang augmente et ses valeurs sont de :

1960 ng/l pendant le premier trimestre

2990 ng/l pendant le troisième trimestre

4210 ng/l pendant le travail

et on trouve une valeur de 1930 ng/l dans le sang du cordon. On met l'augmentation de la T3 sur le compte d'une augmentation de la TBG, due à une imprégnation oestrogénique de la mère (ainsi que la T4).

Abuid et Col. (Mai 1973) montre qu'il n'existe pas de passage de T4 dans le sang foetal, mais le transfert de T3 du sang maternel vers le foetus représente seulement 1% du ^{total} ~~tun-~~ overfoetal. Ce fait démontre l'autonomie de l'axe foetal hypothalamo - hypophysothyroïdien (Fischer et coll. 1972)

CONCLUSION

Seules, les méthodes radioimmunologiques permettent de doser la T3 sérique totale. Il est évident que l'étape suivante devra permettre de séparer la T3 libre, seule active. Des travaux actuellement en cours (Ekins RF and Ellis S.M 75) devraient permettre d'envisager ce dosage en routine, dans les prochaines années.

CHAPITRE IV

RESULTATS DU DOSAGE DE T_3 DANS LES DYSTHYROIDIES son intérêt.

I - MATERIEL ET METHODES

- 1) examens effectués
- 2) discrimination des différentes populations

II - DOSAGE RIA de la T_3

- 1) Matériel et méthode de la RIA
- 2) Caractéristiques de la méthode

III - RESULTATS

- 1) Moyennes de T_3 et leur écart-type dans les trois populations
- 2) les histogrammes
- 3) Puissance discriminative respective des dosages de T_4 et T_3
 - a) seuil de discrimination
 - b) zone de doute
 - c) résultats
- 4) T_3 thyrotoxicoses
- 5) Corrélations entre la T_3 et différents paramètres = âge, pouls, reflexogramme à chilléen (RA), T_4 et goitre.

I - Matériel et Méthodes

Cette étude porte sur 663 malades, ne présentant pas d'antécédents thyroïdiens, parmi lesquels 497 étaient euthyroïdiens, 142 hyperthyroïdiens et 24 hypothyroïdiens au terme du bilan fonctionnel.

Ces malades, qui ont été examinés au Laboratoire des isotopes de l'Institut Gustave ROUSSY en 1972, 1973 et 1974 n'avaient jamais eu de traitement à visée thyroïdienne, ni absorption médicamenteuse d'iode. Le diagnostic final a été établi en confrontant l'impression clinique du médecin consultant et les résultats des examens fonctionnels thyroïdiens basés essentiellement sur l'analyse in vitro et dont les techniques ont été antérieurement décrites. (p. 24 à p. 28).

1) Tous subirent pour la discrimination entre eu et hyper thyroïdie, les examens suivants :

- Test de transfert de la Triiodothyronine
- Dosage de l'Iode hormonal (soit par méthode chimique, soit par compétition).
- Calcul de l'indice de thyroxine libre
- Réflexogramme achilleen.

Dans les cas douteux, on a eu recours aux épreuves à l'iode radioactif I^{131} , ainsi qu'au test de WERNER dans la mesure où celui-ci était réalisable.

Parmi les 142 malades hyperthyroïdiens, 20 présentaient un adénome toxique dont le diagnostic a été porté après un test de stimulation par la TSH.

- Nombre de dosages
- Numéro de dossier
- Sexe

Femme 1
Homme 2

- Age

- Etat antérieur

RAS = 0

Chirurgie = 1

Hyper traité chirurgicalement = 2

- - médicalement ATS = 3

- - par lugol en cours 4

- - ¹³¹I 5

Hypo 6

Goitre ancien 7

- Conclusion scintigraphique

RAS = 0

Nodule froid = 1

Goitre = 2

Nodule autonome = 3

Nodule toxique = 4

- Conclusion finale eu = 1

hyper = 2

hypo = 3

Thyroïdite = 4

- Technique TSH FREYCHET = 1

CEA = 2

- TEST après T₃ : pas = 0

+ abst > 50 1 = EU

- / < 50 2 = HYPER

2) La discrimination entre les euthyroïdiens et les hypothyroïdiens a été effectuée par les examens in

vitro et le test à l'iode radioactif car on ne disposait pas à ce moment là, en routine du dosage de TSH.

Les résultats des examens biologiques, la conclusion finale du médecin consultant ont été colligés sur une fiche statistique, ainsi que les résultats de la scintigraphie. Ces données cliniques ont été codées (p. 32) et cette fiche a été traitée sur ordinateur. Le tableau (p. 33¹) résume les caractéristiques de la population. On note une majorité de femmes (84 %) comme cela est habituel dans les consultations spécialisées de thyroïde.

Les valeurs moyennes des différents tests in vitro pour les trois populations sont indiquées sur le tableau suivant (p. 33¹).

Parallèlement, chez tous les malades, le taux de triiodothyronine circulante a été mesuré sans qu'il en soit tenu compte pour le classement final du malade en euthyroïdien, hypothyroïdien ou hyperthyroïdien.

II - Dosage RIA de la T₃

La T₃ sérique a été dosée par radioimmunologie : soit par une méthode utilisant des réactifs préparés par le laboratoire de biologie clinique (1972 - 1973 jusqu'en juin 1974 Delarue) soit par une trousse commerciale (ABEOTT) à partir de Juillet 1974 jusqu'en Mars 1975.

Notre étude portant essentiellement sur les années 1972 - 1973 - 1974 et la moyenne des valeurs de T₃ du sérum de référence étant identique pour les deux méthodes (1550 ng/l) nous décrirons la méthode utilisant les réactifs préparés

	E U		H Y P E R		H Y P O		T O T A L	
	n	%	n	%	n	%	n	%
FEMMES	412	82,8 %	127	89 %	21	87 %	560	84 %
HOMMES	85	17,2 %	15	11 %	3	13 %	103	16 %
T O T A L	497		142		24		663	

TABLEAU DES FREQUENCES MALES &
FEMELLES DANS LES TROIS POPULATIONS

n = nombre de sujets

Tableau N° 6

	E U			H Y P E R				H Y P O			
	n	m	t	n	m	t	p	n	m	t	p
T ₄ µg/l	475	47	± 16	137	96	± 29	$<10^{-3}$	22	12,3	± 11	$<10^{-3}$
IT ₄	459	47	± 13	130	123	± 49	$<10^{-3}$	21	16	± 10	$<10^{-3}$
TEST DE TRANS- FERT de T ₃	478	99	± 7	139	80	± 11	$<10^{-3}$	24	111	± 12	$<10^{-3}$
R A	376	297	± 39	103	235	± 35	$<10^{-3}$	12	398	± 78	$<10^{-3}$

TABIEAU DES VAIEURS DES DIFFERENTS
TESTS IN VITRO CHEZ LES TROIS POPULATIONS

n = nombre

m = moyenne

σ = ecart-type

p = probabilité

Tableau n° 7

par le laboratoire de biologie de l'I.G.R.

Cette méthode de dosage de la T_3 s'effectue en mettant en compétition, in vitro, une quantité constante de T_3 marquée à l' I_{125} et une quantité variable de T_3 non marquée (solution standard ou sérum) avec une quantité constante d'anticorps anti T_3 .

I) Matériel et méthodes de R I A

(Ph. BRUNELLE & Coll.) Juin 69

Tous les réactifs proviennent de chez MERCK ou PROLABO à l'exception de :

- 33', 5' Triiodo-L-Thyronine, acides 33' 5' - Triiodothyroacétique et propionique Thyroxine (SIGMA)
- MorphoCDI (1-cyclohexyl-3- 2-morpholinyl-4-ethyl) carbodimide metho-p-toluene sulfonate) (ALDRICH CH Chemical Co)
- Sérum antigamma globulines de lapin (BURROUGHS-WELLCOME)
- Adjuvant de Freund (DIFCO)
- albumine humaine (C.N.T.S.)
- ^{125}I Triiodothyronine préparée par le C.N.T.S (J. DROUET) avec une activité spécifique variant de 160 à 280 Ci/g et une activité volumique de 3,5 μ Ci/ml. Chaque lot est vérifié en déposant 100 μ l de la solution sur papier WHATMAN 3mm. Après une chromatographie descendante de 16 heures dans le système hexane-alcool amylique tertiaire-ammoniaque, 1/5/6 selon STERLING et Coll, la radioactivité est enregistrée (radiochromatogramme PACKARD) : la pureté de chaque lot est $>$ à 95 %. La conservation est excellente pendant 1 mois.
- Anticorps antitriiodothyronine

a) Préparation de l'antigène

Le procédé pour coupler la T_3 à de l'albumine humaine est similaire à celui de GHARIB & Coll. : 20 mg de L.Triiodothyronine (forme acide) sont dissous dans 1 ml d'éthylène glycol

puis ajoutés goutte à goutte à une solution renfermant 50mg de sérum albumine et 30 mg de "Morpho CDI" le pH étant maintenu à 5,5 avec HCl ou NaOH 0,1N.

Après 10 minutes d'agitation, on ajoute 10 mg de Morpho C.D.I" supplémentaire puis on laisse sous agitation pendant 18 Heures à l'obscurité, à température ordinaire.. Le mélange est ensuite mis à dialyser pendant 3 jours à + 4° contre de l'eau distillée, puis lyophilisé.

Le nombre des molécules de triiodothyronine couplées à l'albumine humaine a été déterminé par le dosage de l'iode à l'aide de l'analyseur en flux continu (Technicon) soit 15 molécules de triiodothyronine par molécule d'albumine..

b) Immunisation

L'antigène (Img) est emulsionné dans 1ml d'adjuvant de Freund complet, puis injecté en sous-cutanées multiples, chaque semaine pendant 6 semaines, à 5 lapins. Au bout de ce temps, un premier prélèvement est effectué. Ensuite, les injections ont été faites dans les flancs et les animaux prélevés une semaine après l'injection.

c) Titration

On pratique selon la méthodologie décrite pour le dosage en testant des dilutions croissantes (1/1000 - 1/20 000) pour rechercher celle qui lie à l'équilibre 40 - 60 % de 50pg de I25 I T₃. Les plus grandes dilutions réalisant cette liaison sont ensuite mises en présence avec des quantités croissantes de triiodothyronine (50 à 800 pg) en vue d'apprécier la dynamique du déplacement.

Il est réalisé dans des tubes à hémolyse de polystyrène. Toutes les solutions (anticorps, étalon I25 I - T₃)

sont réalisées dans du "diluant" (tampon véronal 0,1 M., pH; 8,6 - sérum de lapin normal : 98/2).

Des dilutions successives d'une solution de triiodothyronine sont préparées pour contenir 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 600 & 800 pg/100 µl. Soit ce volume de chaque étalon, soit 100 µl de sérum sont placés dans les tubes : on ajoute ensuite 100 µl de la dilution d'anticorps et 700 µl de diluant.

Pour mesurer, soit la radioactivité liée à l'anticorps en l'absence de triiodothyronine, soit la radioactivité non spécifique, on remplace respectivement dans une série de tubes les étalons ou la solution d'anticorps par 100 µl de diluant.

Après 24 heures d'incubation, on distribue dans tous les tubes 100 µl d'une solution d'I¹²⁵I - Triiodothyronine ($\approx$ 50 pg). Après 48 heures à +4 °, on ajoute 100 µl d'un sérum antigamma globuline de lapin (dilué en proportion convenable pour précipiter toute la radio-activité liée).

Au bout de 24 heures, les tubes sont centrifugés à 3.500 tours/minutes pendant 15 minutes. Le surnageant est décanté très soigneusement à l'aide d'une pipette pasteur, puis le culot est lavé par agitation avec 1 ml de tampon véronal 0,1 M, pH 8,6 froid. Les tubes sont centrifugés et décantés de nouveau et les culots sont comptés pendant un temps suffisant (1 % de variation statistique de comptage).

Du comptage de chaque échantillon, on déduit l'activité liée non spécifique (< 2 % de l'activité totale).

L'activité de chaque étalon ou dosage est ensuite exprimée en % de celle des tubes qui renferment uniquement la triiodothyronine radio-active. Les résultats de dosage sont

exprimés en ng/l. Chaque dosage est réalisé en double

2) - Caractéristiques de la méthode.

La courbe standard (p 38) permet la détermination de la concentration de T_3 , en comparant la valeur en pourcentage de la radioactivité du précipité, trouvée dans les échantillons, à la courbe standard préparée.

Le calcul du pourcentage de radioactivité dans le précipité, utilise la formule suivante :

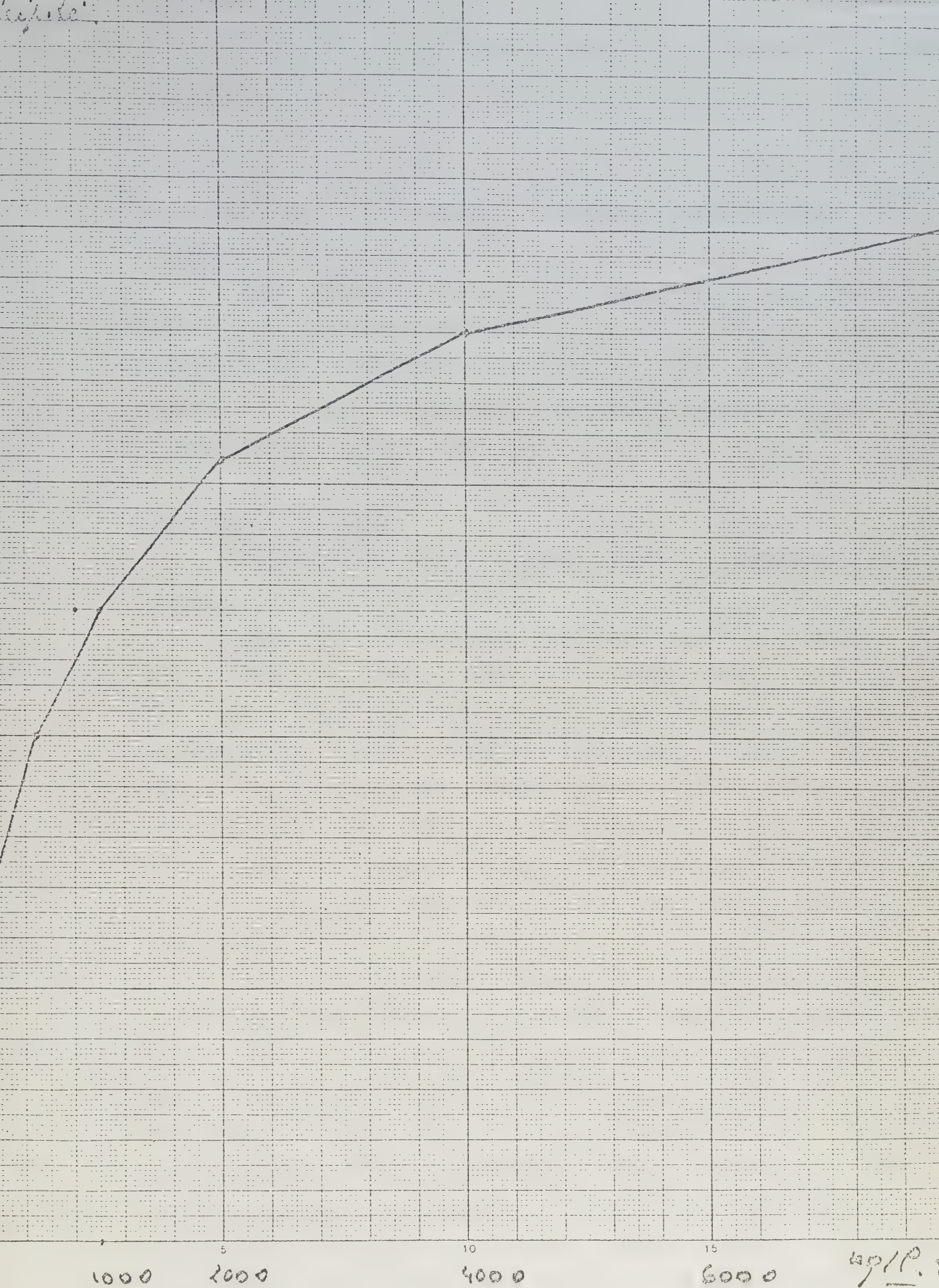
$$\begin{array}{l} \% \text{ radioactivité} \\ \text{du précipité} \end{array} = \frac{\text{Activité du précipité (Cpm)} - \text{bruit de fond (cpm)} \times 100}{\text{Activité totale (cpm)} - \text{bruit de fond (cpm)}}$$

Au cours de chaque manipulation, la capacité de liaison de l'anticorps est testée, en incubant en présence de T_3 marquée seule. Le pourcentage de fixation est de 40 à 60 % d' ^{125}I T_3 .

- La thyroxine étant à une concentration environ 45 fois supérieure à celle de la Triiodothyronine, il s'ensuit qu'une réaction croisée de cette hormone avec l'anticorps même très faible ôterait toute spécificité au dosage. Ici, la réaction croisée est inférieure à 0,1 %, valeur inférieure à celle rapportée par Gharib et Col. (1971) et qui, d'ailleurs dépend des lots de T_4 .

La concentration de T_3 activée mesurée sur 33 échantillons différents de sérum référence, donne une valeur moyenne de 1640 ng/l $\pm$ 120 ng/l.

Réalisée sur des dosages en double, la reproductibilité est satisfaisante. Les résultats des dosages en double d'un même échantillon à valeur normale, effectués au cours d'expériences différentes, ont montré un coefficient de variation de 12 %. Il est également souhaitable d'inclure au



La courbe standard est établie en portant les pourcentages de la radioactivité, retrouvés dans le précipité en fonction des concentrations standards connues et croissantes..

moins deux sérums de contrôle de qualité en inconnus dans chaque série de dosage..

Cette technique, basée sur l'utilisation d'un double anticorps a l'inconvénient d'être longue (4 à 5 jours). Plus récemment, les techniques d'immuno absorbant (utilisés actuellement à l' I.G.R) ont permis d'alléger les techniques, les résultats étant obtenus en 24 H.

III - Les RESULTATS

I) - Moyennes de T_3 et leur écart type dans les trois populations (p 39')

Chez 497 euthyroïdiens, la valeur moyenne de la T_3 est de 1677 ng/l ($\sigma = \pm 542$). Les valeurs extrêmes vont de 1000 ng/l et 3200 ng/l. On trouve 4 sujets classés dans les euthyroïdiens et ayant seule une valeur de T_3 élevée (3200ng/l) Tous les autres paramètres étant normaux, 3 étaient sous anti-conceptionnels et le quatrième présentait un nodule autonome.

Chez 123 hyperthyroïdiens, la valeur moyenne de T_3 est 4.448 ng/l (avec un écart type de 2449). Les valeurs extrêmes sont de 1000 et 16000 ng/l.

Parmi les 24 malades classés hypothyroïdiens, l'on distinguait, après taux de TSH et test de TSH, 17 hypothyroïdies primitives dont la valeur moyenne de T_3 était de 1184ng/l avec un écart type de ± 579 et des valeurs extrêmes de 300 & 2000 ng/l. 5 malades présentaient une hypothyroïdie secondaire à une insuffisance hypophysaire. La valeur moyenne de T_3 chez ces 5 sujets était de 1160 ng/l (± 597) et des valeurs extrêmes de 280 - 1850.. 2 sujets ont été exclus car ne s'étant pas présentés ultérieurement pour dosage de TSH et test après TSH.

	n	m	σ	p	VALEURS EXTREMES
E U	497	1677	± 542		1000 - 3200
H Y P E R	142	4448	± 2449	$<10^{-3}$	1000 - 16000
H Y P O	I	17	± 579	$<10^{-3}$	300 - 2000
	II	5	± 597		280 - 1850

RESULTATS DU DOSAGE DE T_3

CHEZ LES TROIS POPULATIONS (T_3 exprimée en nanogrammes/litre)

Tableau n° 8

n = nombre de sujets

m = valeur moyenne

σ = écart type

p = probabilité.

Le tableau (p. 40') permet la comparaison des valeurs de T_3 entre les différentes techniques de dosage de T_3 par RIA.

Bien que la méthode de dosage de T_3 par RIA soit sensible, certaines différences rapportées dans les valeurs peuvent s'expliquer par des différences dans les techniques. Ces différences sont dues à la présence de la protéine porteuse de T_3 dans le sérum: la TBG. En effet, si celle-ci peut se lier in vitro à la T_3 marquée, il peut en résulter une surestimation du taux de T_3 sérique d'où, pour empêcher ce phénomène, l'utilisation de substances différentes selon les techniques, pour déplacer la T_3 liée ou inhiber la liaison de l'hormone radio-active..

Tetrachlorthyronine pour Mitsuma et col. (1971)

Thyroxine pour Chopra et Col. (1971)

Biphenylhydantoïne (Lieblich et col. 1972)

Salicylate de sodium pour Lafren 1971

Acidonaphtosulfonique pour Fang et Refetoff (1974)

et du Salicylate de sodium pour la méthode utilisée à l'I.G.R.

Brunelle et Col. (1972) qui ont utilisé la même méthode, estiment, qu'en raison de la spécificité de l'antisérum qu'ils utilisent, ce facteur est négligeable.

D'autre part, la réaction croisée de la thyroxine avec les anticorps de la triiodothyronine peut varier avec l'anti-sérum utilisé. Néanmoins, si l'on compare, dans notre travail, les valeurs moyennes de T_3 , elles sont toutes du même ordre de grandeur, mises à part celles de Gharih Wahner (Juillet 1972) qui sont plus élevées que les autres.

Nous allons étudier dans le chapitre suivant les valeurs moyennes de T_3 et leur répartition dans les trois populations : eu, hyper, hypo..

	E U $m \pm \sqrt{\quad}$	H Y P E R $m \pm \sqrt{\quad}$	H Y P O $m \pm \sqrt{\quad}$
GHARIB WAHNNER VI 72	2150 $\pm$ 430	8560 $\pm$ 2680	950 $\pm$ 340
MITSURA & COLL . 1971	1380 $\pm$ 260	4440	590 $\pm$ 90
KIRKEGAARD 1974	1330 $\pm$ 290	3750 $\pm$ 1280	490 $\pm$ 180
CHOPRA & Col. 1972	1120 $\pm$ 330	4900 $\pm$ 420	400 $\pm$ 70
LIELBICH and ULTIGER 1972	1450 $\pm$ 250	4290 $\pm$ 1460	990 $\pm$ 240
SURKS Et Col.. 1972	1460 $\pm$ 240	6650 $\pm$ 2890	440 $\pm$ 260
FANG & REFETOFF 1974	1121 $\pm$ 256		311 $\pm$ 174
NOUEL & Col. 1974	1500 $\pm$ 320		1030
SAVOIE & BELLABARBA	1168 $\pm$ 161	3130	368

DIFFERENTES VALEURS DE T_3 CHEZ DIFFERENTS AUTEURS

PAR DOSAGE R.I.A (T_3 ng/l)

Tableau n° 9

m = moyenne en nanogrammes / lité.

$\pm$ écart type - 40'

2) - Les histogrammes (fig. n° 2 et 3)

Les histogrammes montrent la répartition par classes, des valeurs observées.

La majorité des euthyroïdiens, 73 %, présentent une valeur de T_3 comprise entre 1000 ng/l et 2000 ng/l. 5 % ont une valeur inférieure à 1000 ng/l et 22 % ont une valeur supérieure à 2000 ng/l dont 1 % ont une T_3 supérieure à 3000 ng/l.

Chez les hyperthyroïdiens, 70 % ont une valeur de T_3 supérieure ou égale à 3000 ng/l et 30 % ont une valeur de T_3 inférieure à 3000, dont 24 % ont une valeur comprise entre 2000 et 3000 ng/l et 6 % une T_3 inférieure à 2000.

Les valeurs de T_3 , chez l'hypothyroïdien, se rapprochent des valeurs de l'euthyroïdien, et il est évident que l'on ne peut en tenir compte pour classer les sujets dans la zone euthyroïdienne ou hypothyroïdienne. Sur 24 sujets hypothyroïdiens 37 % (9 sujets) ont une valeur de T_3 inférieure à 1000 ng/l et 63 % (15 sujets) ont une valeur comprise en 1000 et 2000 ng/l.

La comparaison avec les histogrammes de T_4 est très intéressante. Les valeurs de T_4 dans l'hyperthyroïdie sont beaucoup moins étalées et donnent un pourcentage de chevauchement beaucoup moins important que la T_3 .

81 % des euthyroïdiens ont une valeur de T_4 inférieure à 60 µg/l et 19 % $\geq$ 60 µg/l. La majorité des hyperthyroïdiens (40% ont $70 \mu\text{g/l} \leq T_4 \leq 100 \mu\text{g/l}$ et 45 % $T_4 \geq 100 \mu\text{g/l}$) 85 % ont une $T_4 \geq 70 \mu\text{g/l}$. 7 % ont une valeur de $T_4 < 60 \mu\text{g/l}$ et 8 % ont une $T_4 > 60 \mu\text{g/l}$ et $< 70 \mu\text{g/l}$.

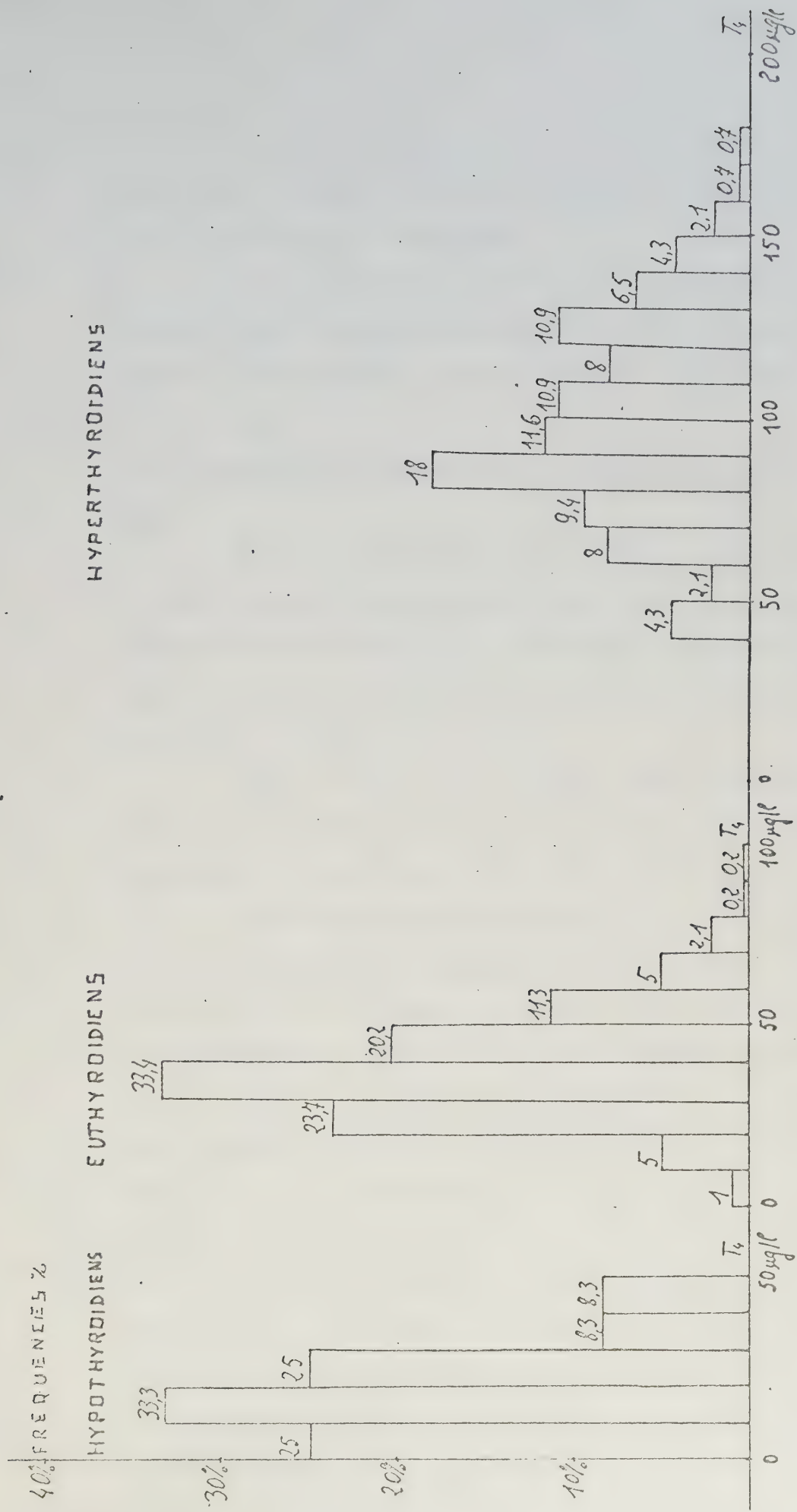


Fig. 3 HISTOGRAMME DE T₄

83 % des hypothyroïdiens (20 sujets) ont une valeur de $T_4 \leq 20 \mu\text{g/l}$. 17 % (45 sujets) ont une valeur de T_4 qui s'étend de 20 à 40 $\mu\text{g/l}$.

La puissance diagnostique du dosage de la T_4 est beaucoup plus importante que la T_3 ce que nous confirme l'étude de la puissance discriminative respective des dosages de T_3 et T_4 .

3) - Puissance discriminative respective des dosages de T_4 & T_3 .

Pour le clinicien qui utilisera les dosages de T_3 & T_4 pour classer ses malades dans les trois catégories, eu, hyper hypothyroïdiens, il est nécessaire de connaître la valeur des renseignements diagnostiques apportés par les dosages de T_3 et de T_4 .

Dans ce but, nous avons étudié la puissance diagnostique des dosages de la T_3 et de la T_4 par deux méthodes statistiques de traitement qui utilisent l'analyse discriminante.

Elles permettent de définir : (fig. n° 4)

a) le seuil de discrimination qui est la valeur de la variable dont le dépassement entraîne une probabilité d'hyperthyroïdie supérieure à celle de l'euthyroïdie. A cette valeur, ^{seuil} les proportions des sujets mal classés dans les deux populations sont égales. Ce seuil est déterminé par une méthode de graphique et par ordinateur.

b) une zone de doute pour les valeurs de la variable proche du seuil de discrimination à l'intérieur de laquelle aucune décision ne peut être prise quant au classement final du malade. Cette zone de doute peut être plus ou moins large que l'on accepte un risque d'erreur plus ou moins grand.

c) Résultats (tab.n° IO p. 42' & n° II p. 42')

I) le seuil de discrimination ^{mi} est de 2179 ng/l pour la T_3 et

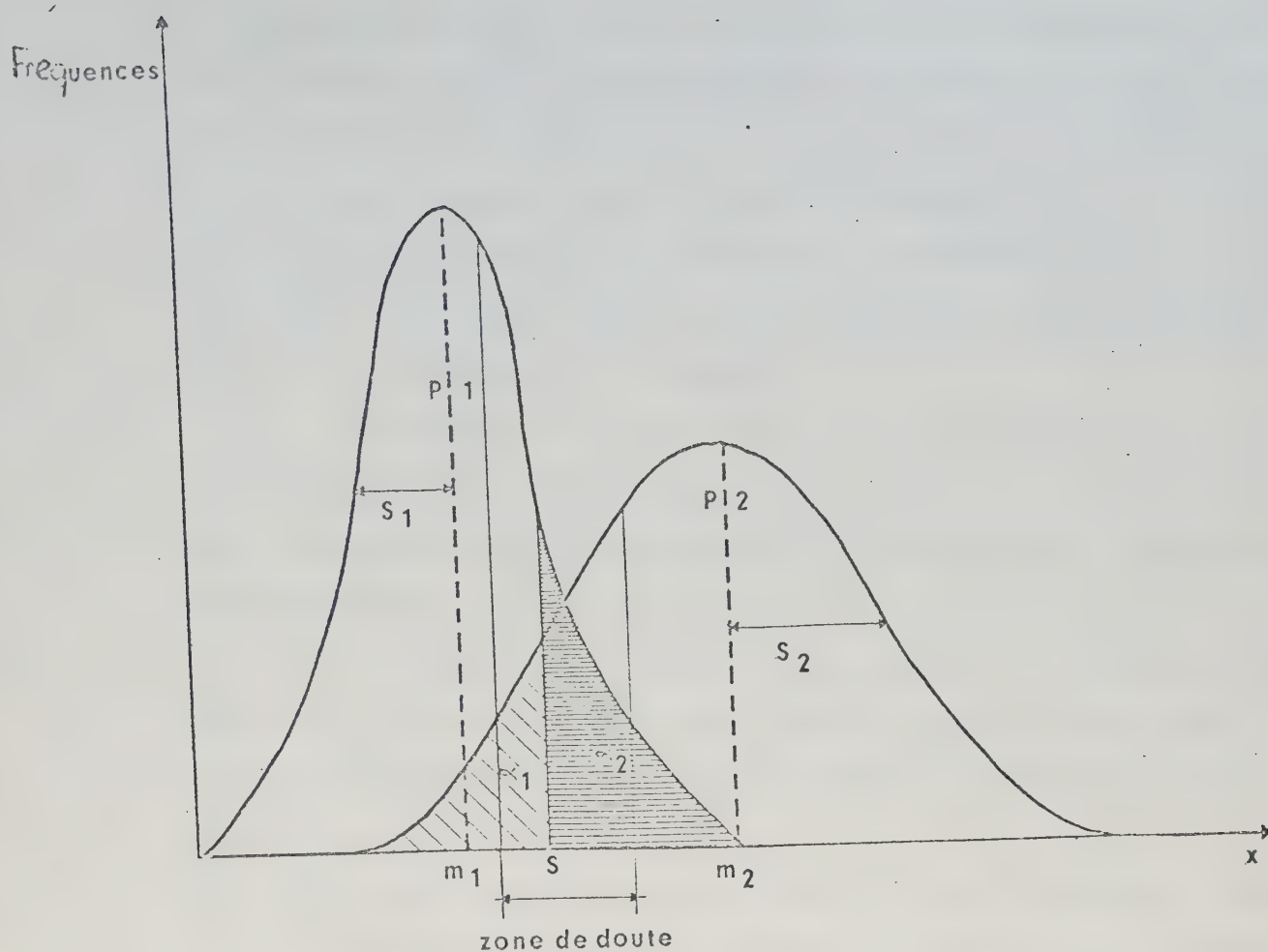


Fig n° 4

DISCRIMINATION A UNE VARIABLE

- m_1 : moyenne de valeur de T_3 chez l'euthyroïdien
- s_1 : écart-type
- m_2 : moyenne des valeurs de T_3 chez l'hyper thyroïdien
- s_2 : écart-type
- S : valeur seuil de discrimination entre les 2 populations.

64 $\mu\text{g/l}$ pour la T_4 . Si l'on considère les dosages de T_3 et de T_4 dans la population eu-hyper, il existe une plus faible proportion de sujets non classés quant à la valeur de T_4 (14 % non classés pour T_4 et 17 % pour la T_3).

2) - La zone de doute, en prenant un risque de 5 %, est beaucoup plus importante pour la T_3 (419 ng/l - 2569 ng/l) que pour la T_4 (484 $\mu\text{g/l}$ - 73 $\mu\text{g/l}$).

On constate que la proportion des sujets non classés euthyroïdiens (91 % pour la T_3 , 35 % pour la T_4) est plus importante que la proportion de sujets non classés hyperthyroïdiens (17 % pour la T_3 et 15 % pour la T_4).

A noter que la limite de la zone de doute eu - hypo pour la T_3 (785 ng/l - 2020 ng/l) est plus différente de celle des eu - hyper alors que l'on ne peut la confondre quant à la T_4 .

3) - Une variance plus grande, chez l'hyperthyroïdie, pour la T_3 , peut expliquer cet artefact cependant l'on constate en réalité que ces données concordent avec les conclusions tirées de l'étude de l'histogramme.

La puissance diagnostique de la T_3 pour la discrimination ^{eu} hypo est mauvaise; elle est meilleure pour la classification eu - hyper mais, cependant inférieure à celle de la T_4 .

Ces résultats sont discordants si l'on considère les premiers travaux de Kirkegaard et Col. (1974): la valeur discriminante de T_3 sérique est supérieure à celle de T_4 sérique dans le diagnostic d'hyperthyroïdie, tandis que la valeur de T_4 est meilleure dans le diagnostic d'hypothyroïdie, cependant des travaux récents (Britton, Quin, Brown, Ekins Aout 1975) confirment les résultats de notre étude..

Discrimination et zones de doute

dans les populations eu - hyper

	Seuil discriminant	Proportion de sujets non classés	Zone de doute limite inf. limite de l'hyper sup. de l'eu		% de sujets non classés	
					% eu	% hyper
T_3 ng/l	2179	17 %	419ng/l	2569ng/l	91 %	17 %
T_4 μ g/l	64	14 %	48 μ g/l	73 μ g/l	35 %	19 %
I T 4	63	11 %	42	69		

Tableau n° 10

DISCRIMINATION ET ZONES DE DOUTE

CHEZ LES POPULATIONS EU - HYPO

	Seuil discrim- inant	Proportion des sujets non classés	Zone de doute		% de sujets non classés	
			Limite inf de l'eu	Limite sup. de l'hypo	eu	Hypo
T ₃ ng/l	1422	31 %	785	2029	76 %	69 %
T ₄ µg/l	30	13 %	21	36	28 %	33 %
IT 4	30	8 %	26	32		

TABLERAU N° II

En effet, ces auteurs ont montré dans un travail portant sur plus de 1500 dysthyroïdies, que le dosage de T_3 n'apportait aucun argument diagnostique supplémentaire pour les malades dont les résultats de l' IT_4 sont à la limite de l'eu et de l'hyper; quant aux malades ayant un bilan biologique à la limite eu - hypo, le dosage de TSH était l'argument diagnostique essentiel.

Pour la discrimination et les valeurs limites des zones eu - hyper et eu - hypo, la valeur de T_3 est un élément insuffisant.

En aucun cas, la T_3 ne peut se substituer au dosage de T_4 , mais nous verrons néanmoins qu'elle est indispensable au diagnostic de T_3 thyrotoxicose.

4°) - En effet, la valeur de T_3 a permis de découvrir les T_3 thyrotoxicoses dont nous avons défini les critères dans un chapitre précédent. (p. 13)

Parmi 142 hyperthyroïdiens, nous avons trouvé 7 sujets ayant une T_4 basse ou tout au moins dans les limites de la normale et une T_3 élevée soit 5 % de la population hyper..

Cas N° I - Madame P.G. (Dossier N° 7203610) - 37 ans - sans aucun antécédent pathologique vient consulter le 3 mai 1972 à l'I.G.R.

Cliniquement, elle présentait une perte de poids de 8 Kgs en 1 an, une thermophobie, un pouls à 130, un tremblement des extrémités et une asthénie physique importante.

Le bilan biologique fut le suivant :

- fixation thyroïdienne à l' I^{131}

2H30	38 %	N^{ale}	8 à 25 %
24 H	66 %	=	25 à 50 %

- P B I 72 $\mu\text{g/l}$
- Fixation des iodures stables 4,2 $\mu\text{g/l}$ ($n^{\text{al}} < 7$)
- RA 200 ms
- IT_4 50
- Test de transfert de T_3 in vitro 0,82
- T_4 chimique 42 $\mu\text{g/l}$
- T_3 2700 ng/l

Elle fut traitée par 8 cps de Neomercazol par jour. Il n'a pas été fait de test de freination au cynomel. Cependant, l'évolution affirmera le diagnostic. Opérée le 17.IV.73, l'histologie confirme le Basedow.

Cas n° 2 - Madame N.J. (Dossier N° 7204238) - 20 ans consulte le 27 Mai 1972 pour un amaigrissement de 2Kgs depuis Avril de la même année, malgré un appétit augmenté. En même temps apparaissait une therm^mphobie, une irritabilité et un tremblement caractéristique. Le pouls est régulier à 120/mn.

La biologie nous montre :

- Fixation thyroïdienne 66 % 2H30
89 % 24 H
- Iodeproteique sérique 7 3 $\mu\text{g/l}$
- Iodurie 6 $\mu\text{g/ICO m/2h30}$
- RA 200 ms-cholestérol Ig,70
- Test de transfert de la T_3 0,85.
- T_4 45 $\mu\text{g/l}$
- I.T.₄ = 53
- RA = 200 ms
- T_3 = 3390 ng/l

Traitée d'abord par antithyroïdiens de synthèse, cette femme fut opérée et l'histologie confirme là encore le diagnostic : images de Basedow traité.

Cas n° 3 - Madame G.J. (Dossier N° 7406976) - 79 ans consulte le 2 Aout 1974 pour suspicion d'hyperthyroïdie. Cliniquement, elle présente une exophtalmie, une thermophobie, un tremblement, une tachycardie à 118/min.

Biologiquement :

- Test de transfert T_3 0,87
- T_4 46 $\mu\text{g/l}$
- IT₄ 52
- Cholestérol 182/1
- Iodurie 5,8 $\mu\text{g}/100\text{ml}/2\text{h}$
- $T_3 = 4000 \text{ ng/l}$

La Scintigraphie mal constatée montre un corps thyroïde normal. Aucune conclusion n'est faite avant un test de TRH, le 30 Aout 1974, qui ne donne pas de réponse et confirme l'hyperthyroïdie.

Elle est alors traitée par antithyroïdiens de synthèse.

Cas n° 4 - Madame M. Suzanne (Dossier N°) 53 Ans vient le 3 Décembre 1971 à l'I.G.R

Dans ses antécédents, l'on note une hystérectomie et radium local, une hypertrophie du lobe thyroïde gauche. La clinique conclut à l'euthyroïdie.

Les examens effectués montrent :

- Fixation thyroïdienne 26 % = 2H 30
53 % = 24 H
- Iprotéique sérique 56 $\mu\text{g/l}$
- Iodurie 5,9 $\mu\text{g}/35 \text{ ml}/2\text{h}30$
- Cholestérol sang 2,80 g/l
- RA 240 ms
- Test de transfert $T_3 = 1,09$
- $T_4 = 50 \mu\text{g/l}$
- IT₄ = 55
- $T_3 = 2250 \text{ ng/l}$

La scintigraphie visualise une thyroïde asymétrique et une fixation plus élevée au niveau du lobe gauche. Cette hyperfixation n'est pas limitée au nodule, cliniquement palpable, mais s'étend à tout le lobe.

Un test au cynomel fait la preuve de l'hyperthyroïdie.

Cas N° 5 - Madame B. Julienne (Dossier 720384I) 46 Ans - 2 enfants - est cliniquement euthyroïdienne avec une tachycardie à 100 /mn et un amaigrissement de 3Kgs en 1 mois.

La biologie montre les signes suivants :

- Fixation thyroïdienne 51 % à 2H30
- IP sérique 82 µg/l
- R.A. 240 ms
- IT_4 : 50
- Test de transfert de T_3 : 0,82
- T_4 chimique 41 µg/l
- T_3 : 3200 ng/l

La scintigraphie montre une fixation élevée au niveau du nodule perçu dans le lobe droit, une fixation minime dans le lobe gauche, ce qui évoque un nodule toxique.

Après TSH, la scintigraphie est identique ce qui confirme l'hypothèse d'anéno-metoxique. Elle est soumise alors à 4 à 6^{de} néomercasol/jr.

Cas N° 6 - Madame B. Florence - 22 Ans - vient à l'I.G.R le 31 Octobre 1973 (Dossier N° 730895I) /

Dans ses antécédents, on note un goitre ancien.

Cliniquement euthyroïdienne, son bilan biologique est le suivant :

- Test de transfert T_3 : 0,82
- T_4 : 52 µg/l
- IT_4 : 63
- RA 300 ms

T_3 : 3200 ng/l

Le 12 Décembre, on lui fait ces examens :

- Fixation au technetium ^{99m}Tc à 20' : 11,6 % (NaI < 5 %)
- Un test après T_3 est $\ominus$

La scintigraphie est normale : pas de chute de fixation, ce qui confirme l'hyperthyroïdie. Elle est alors mise sous anti-thyroïdiens de synthèse.

Cas N° 7 - Madame L. Marie Louise - 76 ans (Dossier 7209755) vient à l'I.G.R. le 30 Novembre 1973..

- Antécédent de goître depuis 1944
- Cliniquement, elle présente une asthénie, un amaigrissement, une thermophobie et une tachycardie à 102/mm.

Biologiquement :

- Fix-thyroid à I 131
- $TTT_3 = 0,97$
- 47 % à 2H 45
- 61 % à 24 H

T_4 : 58 µg/l

- IT4 : 58

- RA : 260 ms.

- T_3 : 3200 ng/l

La scintigraphie montre un adénome toxique. Un test/ ^{après} TSH n'entraîne pas de réveil de la fixation controlatérale, ce qui est en faveur de l'adénome toxique. Elle est alors traitée par 15 millicuries d'I 131.

Dans ces cas, seul, le dosage de triiodothyronine, a permis de faire la preuve du diagnostic évoqué par la clinique.

En conclusion, se pose la question de savoir si, dans la stratégie de l'exploration fonctionnelle, il faut faire le dosage systématique de la T_3 . Cette étude nous per-

met de dire que le dosage de la T_3 ne doit pas être systématique.

Il est inutile dans le diagnostic entre hypothyroïdie et euthyroïdie comme cela est confirmé par les travaux antérieurs. Dans la discrimination entre eu et hyper thyroïdie, sa puissance diagnostique n'est pas meilleure que celle de la T_4 . Nous en concluons que la T_4 est la base de l'exploration fonctionnelle avec cependant cette nuance : en cas de discordance biologique (T_4 normale) et clinique (hyperthyroïdie) on effectuera alors le dosage de la T_3 . Cela étant facile depuis que l'on conserve le sang au congélateur sans déranger le Malade.

Il eût été intéressant de suivre l'évolution des dosages de T_3 et T_4 chez les hyperthyroïdiens sous traitement, mais notre travail ne nous le permet pas.

5°- Etude des corrélations de la T_3 avec les différents paramètres demandés en routine clinique et explorant la fonction thyroïdienne : l'âge, le pouls, la T_4 , le réflexogramme achilléen et corrélation T_3 et goitre (Tableaux n° 12 p. 49' & n° 13 p. 49''))

a) Il n'existe aucune corrélation entre la T_3 et l'âge de même qu'entre la T_4 et l'âge chez l'euthyroïdien dans notre étude. Ce résultat diffère de ceux rapportés par plusieurs auteurs, en particulier Nouel & Col. (1973) & Rubenstein et Col. (1973) qui montrent, que, le taux de T_3 diminuant avec l'âge, cette diminution pourrait s'expliquer soit par une modification de la transformation de T_4 en T_3 , soit par une diminution de la sécrétion de T_3 , soit par une diminution des besoins en T_3 de la plupart des tissus périphériques.

Cette absence de corrélation entre l'âge et T_3 observée dans notre étude est probablement liée aux caractéristiques de notre population, les fourchettes d'âge n'étant comprises qu'entre 40 & 60 ans pour la plupart de nos sujets euthyroïdiens.

b) La corrélation entre les taux de T_3 et T_4 est significative pour l'ensemble de la population ($r : 0,66$).

Contrairement aux travaux de Kirkegaard, il n'existe qu'une très faible corrélation chez l'euthyroïdien ($r = 0,25$ dans notre étude pour $r = 0,69$ chez Kirkegaard)

Par contre, quand il existe un dérèglement thyroïdien, il existe une corrélation plus significative entre les taux de T_3 & T_4 . ($r = 0,44$) ce qui soulève le problème de la désiodation périphérique de T_4 en T_3 .

CORRELATION ENTRE DIFFERENTS PARAMETRES & T_3
 SUR L'ENSEMBLE DES MALADES COMPRENANT LES 3 POPU -
 LATIONS : EU - HYPO - HYPER

	n	corr.	t	p
T_4 - pouls	596	0,47	13,01	$< 10^{-3}$
T_3 - pouls	621	0,45	13,13	$< 10^{-3}$
T_3 - RA	497	- 0,44	- 8,97	$< 10^{-3}$
T_4 - RA	478	- 0,49	- 9,54	$< 10^{-3}$
T_4 - T_3	644	0,66	22,29	$< 10^{-3}$

TABLEAU N° 12

n = nombre de sujets

Corr. = corrélation

t = test de liaison

p = probabilité

CORRELATIONS ENTRE DIFFERENTS

PARAMETRES CHEZ L'EUTHYROIDIEN ET L'HYPERTHYROIDIEN

		EUTHYROIDIEN				HYPERTHYROIDIEN			
		n	r	t	p	n	r	t	p
AGE	T ₃	497	0,01	0,22	$\begin{matrix} > 0,5 \\ < 0,90 \end{matrix}$	142	-0,27	3,10	$\begin{matrix} < 0,01 \\ > 10^{-3} \end{matrix}$
	T ₄	475	0,01	0,22	$\begin{matrix} < 0,90 \\ > 0,50 \end{matrix}$	137	-0,24	2,73	$\begin{matrix} < 10^{-2} \\ > 10^{-3} \end{matrix}$
POULS	T ₃	455	0,06	1,28	= 0,20	133	0,28	3,38	$< 10^{-3}$
	T ₄	437	0,08	1,68	= 0,10	128	0,28	3,30	$< 10^{-3}$
T ₄ -T ₃		475	0,25	5,66	$< 10^{-3}$	137	0,44	5,67	$< 10^{-3}$
RA	T ₃	376	-0,06	-1,16	$\begin{matrix} < 0,30 \\ > 0,20 \end{matrix}$	103	0,26	2,63	$\begin{matrix} < 10^{-2} \\ > 10^{-3} \end{matrix}$
	T ₄	363	-0,07	-1,33	$\begin{matrix} < 0,20 \\ > 0,10 \end{matrix}$	98	0,23	2,34	= 0,02

TABLEAU N° 13

c) Parmi les tests d'exploration périphérique, nous avons étudié la corrélation existant entre la durée du réflexogramme achilléen, la fréquence cardiaque et le taux des hormones circulantes// Il existe une corrélation négative entre RA & T₃ & T₄ ($-0,44 - T_3$ $-0,44 - T_4$), significative pour l'ensemble de la population. Plus les taux de T₃ et T₄ sont augmentés plus la durée du réflexogramme achilléen est diminuée.

La corrélation chez l'hyperthyroïdien entre le RA et les taux de T₄ - T₃ est moins significative ($r = 0,28$) mais elle est cependant plus importante que chez l'euthyroïdien.

($r : 0,06 T_3$ et $r : 0,08 T_4$).

Il en est de même pour un élément important du bilan clinique; la fréquence cardiaque qui dépend du taux des hormones thyroïdiennes circulantes. La corrélation existant entre le pouls et le taux des hormones circulantes sur l'ensemble de la population est significative ($r : 0,47$). L'élévation du pouls est liée à l'augmentation du taux des hormones thyroïdiennes chez l'hyper thyroïdien ($r : 0,28$).

Ces deux tests RA et étude de la fréquence cardiaque sont bien corrélés avec le taux des hormones thyroïdiennes, ce qui justifie l'orientation actuelle de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne qui est de plus en plus basée sur l'élévation du taux des hormones circulantes et de leurs effets périphériques.

d) Des investigations effectuées chez l'homme ont montré une perturbation de l'hormonogénèse dans le tissu goitreux qui est d'autant plus importante que la concentration en iode du tissu est faible.

Il existe une corrélation significative entre les dimensions du goître et les fixations radio actives : deux aspects de la compensation provoquée par l'abaissement du FBI (Fragu et Col 1972).

L'on peut se demander s'il existe une corrélation entre le taux de T_3 et l'existence du goître chez les sujets euthyroïdiens. L'étude de T_3 (tableau p. 51') chez les euthyroïdiens sans goître et les euthyroïdiens avec goître ne montre aucune différence significative entre les deux populations. Ce qui confirmerait les études faites par Errans(63) Fischer(1971) Nicoloff(1970) qui suggèrent l'existence d'une sécrétion d'iode non hormonal chez les sujets atteints de goître endémique.

ETUDE DES VALEURS DE T_3 CHEZ LES SUJETS
EUTHYROIDIENS AVEC OU SANS GOÎTRE

	n	m	$\bar{x}$	t	p
Euthyroïdien sans goître	377	1680	± 22	1,82	$< 0,10$ $> 0,05$
Euthyroïdien avec goître	83	1780	± 25		

TAB. N° 14

Seuil de discrimination de la T_3 dans la population goître-

eu : 1699 ng/l

Pourcentage de sujets non classés : 45 %

CONCLUSION - Cette étude porte sur 663 sujets ne présentant aucun antécédent thyroïdien parmi lesquels 497 étaient euthyroïdiens, 142 hyperthyroïdiens (dont 7 T_3 - thyrotoxicoses) et 24 hypothyroïdiens.

La valeur moyenne de T_3 est de 1677 ng/l $\pm$ 542 pour l'euthyroïdie, 4448 ng/l $\pm$ 2449 pour l'hyper thyroïdie et 1184 ng/l chez l'hypothyroïdie.

La confrontation des histogrammes de T_3 et T_4 montre un chevauchement moins important entre les valeurs de la T_4 qu'entre les valeurs de la T_3 pour la distinction entre les populations euthyroïdienne, hyperthyroïdienne et hypothyroïdienne. La valeur diagnostique de la T_3 est inférieure à celle de la T_4 , ce qui nous permet de soulever le problème du dosage systématique de la T_3 chez tout sujet venant consulter pour une dysthyroïdie.

Nous pouvons énumérer d'après ce travail un protocole d'étude et énoncer les paramètres à étudier systématiquement et ceux à demander seulement s'il y a doute.

Lors d'un examen systématique, nous proposons de demander essentiellement :

- T_4 - test de transfert de la T_3 et calcul de l'IT₄.

En cas d'hypothyroïdie, la T_3 n'apporte rien de plus que la T_4 . Mais si la clinique montre des risques d'hyper thyroïdie, et une T_4 normale, le dosage de T_3 sera alors indispensable.

B I B L I O G R A P H I E
=====

Abrans G.M. et Larsen P-R

Triiodothyronine and thyroxine in the serum and thyroid glands of Iodine deficient rats.

The journal of clinical investigation - 1974 - 52 - 222-251

Abvid J. and Larsen P-R

Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism

The journal of clinical investigation - July 74
54 - 1 - 201-208

Abuid, Stinson D.A and Larsen P.R.

Serum triiodothyronine and thyroxine in the neonate and the acute increases in these hormones following delivery.

The journal of clinical investigation - May 1973 - 52
5 - 1195-1199.

Ahmed M., Doe P.R and Nuttall F.Q.

Triiodothyronine thyrotoxicosis following iodide ingestion a case report

The journal of clinical endocrinology and metabolism
April 1974 - 38 - 4 - 574-576.

Avruskin T.W., Tangshiching, Shenkman L., Mitsuma T.
and Hollander C.S.

Serum triiodothyronine concentrations infancy, childhood, adolescence and pediatric thyroid disorder.

The journal of clinical endocrinology and metabolism
August 1973 - 37 - 255-257.

Barker S.B.

Determination of protein bound iodine 1948

Journal of biological chemistry 173-175.

Beckers C.

Methodologie de l'exploration thyroïdienne par les méthodes radioisotopiques in vitro.

14ème colloque de médecine nucléaire de langue française
Tours 9 & 10 Juin 1972 - 27-39.

Beckers C., Thalassol M. et Cornette C.

Dosage de la thyroxine du sérum par la méthode radio-immunologique.

Annales d'endocrinologie Paris 1972 - 33 - 6 - 645-650.

Bellarbarba D., Benard B. and Belanger R.S. (quebec CANADA)
Significance of elevated serum TBA after 151 I. therapy for
thyrotoxicosis. Boston mass, June 1975 - 9-13.

Bellarbaba D., Benard B. and Langlois M.
Pattern of serum thyroxine, triiodothyronine and thyrotro-
phin after treatment of thyrotoxicosis.
Clinical Endocrinology - 1972 - 1 - 345-353.

Bernal J and Del Rey Es.
Inhibition by propylthiouracil of extrathyroidal formation
of triiodothyronine from thyroxine.
Acta endocrinologica 1974 - 77 - 276-281.

Besnard J.C., de Rycke G., Floyrac G., Plawnik of Th.
Etude statistique des résultats des tests T_3 - t_4 comparaison
avec les données de l'épreuve de freinage. T_3 - t_4
14ème Colloque de médecine nucléaire de langue française
Tours 3-10 Juin 1972 - 83-93.

Britten K.E., Quinn V., Brown B.L., Ekins R.P.
A strategy for thyroid function tests.
British medical journal 9 August 1975-350-352.

Brunelle Ph. Bohvon Cl., Drouet J., Nouel J.P.
Dosage radioimmunologique de la Triiodothyronine sérique
14ème colloque de médecine nucléaire Tours Juin 1972-
41-51.

Burger A., Miller B., Sakaloff C., and Vallotton M.B.
Sérum Triiodothyronine détermination by saturation analysis
Acta endocrinologica 1973 - 714-726.

Crayon P., Jacquet Ph. Coaccioni J.L. et Vague J.
Dosage radioimmunologique simultané de la thyroxine et de
la triiodothyronine. Technique et applications cliniques.
Annales d'Endocrinologie PARIS 1974,35,275-276.

Chopra I.J., Hershman J.M. and Hornabrook R.W.
Sérum thyroid hormon and thyrotropin Levels in subjects
from endemic goiter régions of New Guinea.
The journal of clinical endocrinology and metabolism
February 1975 - 40 - 2 - 325-333.

Chopra I.J., Ruey H.S. and Rober
An improved radioimmunoassay of triiodothyronine in sérum :
its application to clinical and physiological study.
The journal of laboratory and clinical medicine
Saint Louis November 1972 - 80 - 6 - 729-739.

Chopra I.J., Solomon D.H. and Beall G.N.
Radioimmunoassay for measurement of triiodothyronine in human serum.
The journal of clinical investigation 1971 - 50 - 2033-2041.

Degroot L.J., Hill L., Seo H. and Bernal J.
Chicago III U.S.A.
Factors influencing T_4 binding to nuclear protein and chromatin (BOSTON MASS JUNE 9-13 1975.)

Degroot L.J. and Strausser J.L.
Binding of T_3 in rat liver Nuclei.
Endocrinology July 1974 - 5 - 1 - 74-83.

Dessaint J.P., Lefebvre J., Fossati P., Caprowa A. & Linquette M.
Dosage radio immunologique de la Triiodothyronine sérique
Résultats après stimulation par TSH.
Annales d'Endocrinologie (PARIS 1974)35 - 265-266.

Emrich D., Hesch R.D. and Zur Muhlen A.V.
Influence of iodine on the plasma level of thyroxine and triiodothyronine in euthyroid goiter and hyperthyroidism
Hormonal metabolism - 1975-363-364.

Fain N., Rosenthal J. and J.W.
Calorigenic action of triiodothyronine on white fat cells
effects of ouabain, oligomycin, and catecholamines
Endocrinology - November 1971 - 89 - 1205-1211.

Fang S. and Refetoff S.
Radio immunoassay for serum triiodothyronine. Evaluation of simple techniques to control interference from binding proteins.
Clinical Chemistry - 1974 - 20 - 9-1150-1154.

Fisher D.A., Chopra I.J. and Dussault J.H.
Extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in sheep.
Endocrinology - October 1972 - 91 - 4 .

Fisher D.A., Dussault J.H., Erenberg A. Wlam R.
Thyroxine and Triiodothyronine metabolism in maternal and foetal sheep.
Pediatric revue - 1972 - 6 - 894-899.

Fragu P., Bazin J.P. et Tubiana M.
Etudes des corrélations entre la fixation radio-active, la fixation absolue, l'age et le poids du sujet.
Pathologie et biologie 1973 - 21 - 10 - 1108-1106.

Fragu P., Gardet P., Parmentier C., Bazin J.P., Askienazis, Tubiana M.
Valeur de la séparation sur résines des fractions iodées plasmatiques. Comparaison avec le test de freinage de Werner
Pathologie et Biologie - 1975 - 23 - 1 - 51-56.

Fragu P., Patois E., Huber C. and Lellouch J.
Original approach of the hyperthyroidism diagnostic with computer. North Holland publishing company Medical 1974
559-564.

Fragu P., Thouin A., Bazin J.P. et Tubiana M.
Comparaison de la valeur diagnostique des différents tests fonctionnels thyroïdiens, intérêt de l'utilisation des fonctions discriminatives.
Annales d'endocrinologie PARIS 1972 - 33 - 1 - 5-22.

Geffner D.L., Azukizawa M. and Hersman M.
Propylthiouracil block extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man.
The journal of clinical investigation February 1975 - 55 - 2
224-229.

Gharib H.
Triiodothyronine : physiological and clinical significance.
Jama Janvier 21 1974 - 227 - 3 - 302-304.

Gharib H., Ryan J., Mayberry W.E. et Nolbert.
Radioimmunoassay for triiodothyronine (T_3) Affinity and specificity of the antibody for T_3
Journal of clinical endocrinology - 1971 - 33 - 509.

Gharib H., Ryan R.J., et Mayberry W.E.
Triiodothyronine T_3 radio-immunoassay
A critical evaluation (Mayo Clin. 1972 - 47 - 934-937)

Gharib H. and Wahner H.W.
Clinical experience with assays for triiodothyronine
medical clinics of North America - July 1972 - 56 - 4
861-869.

Hagen Garret A., Dinguid L.I., Kliman B. and Stanbury J.B.
Double isotope derivative assay of serum iodothyronine and triiodothyronine.
Biochemical Medecin - 1973 - 7 - 191-202 .

Herrmann J., Rusche H.J., Kroll H.J., Hilger P. and Kruskemper H.L.
Free triiodothyronine (T_3) and Thyroxine (T_4) serum levels in old age.
Hormon Metabolism 1974 - 6 - 239-240.

Hesh R.D. et Evered D.

Radioimmuno assay of triiodothyronine in unextracted human serum

British medical journal 1973, 1 - 645-648.

Hesh R.D., Huefner M., Vonzur Muhlen A. and Enrich D.

Triiodothyronine levels in patients with euthyroid endocrine exophthalmos and during treatment of thyrotoxicosis.

Acta Endocrinologie 1974 - 75 - 514-522.

Hollander C.S., Mitsuma T., Kastin A.J., Shenkman L.

Blum M. and Anderson D.G.

Hypertriiodothyroninemia as a premonitory manifestation of thyrotoxicosis.

The lancet October 1971 - 731-733.

Hoopep M.J., Ratcliffe J.G., Ratcliffe W.A., Spencer D.A. Maccarty D.G. and Alexander W.D.

Thyroid function in patients in clinical remission after medical treatment of thyrotoxicosis.

The journal of endocrinology and metabolism May 1975 - 5 806-811.

Hottel ^{ling} D.R. and Sherwood L.M.

The effects of pregnancy on circulating triiodothyronine

The journal of clinical endocrinology and metabolism

November 1971 - 33 - 3 - 783-786.

Izumi M.

Simultaneous measurement of total and free triiodothyronine and thyroxine in human Serum.

Endocrinology Japon 1972 - 19 - 3 - 259-268.

Kirkegaard C., Friis Th. and Sersboek Nielsen K.

Measurements of serum triiodothyronine by radioimmuno-assay

Acta endocrinology 1974 - 77 - 71-81.

Liebllich J. and Utiger R.D.

Triiodothyronine radio-immunoassay.

The journal of clinical investigation 1972 - 51 - 57-66.

Mitsuma F. , Colucci J., Shenkman L. and Hollander C.S.

Rapid Simultaneous radioimmuno-assay for triiodothyronine and thyroxine in unextracted serum.

Biochemical and biophysical research communication - 1972 - 46 - 5 - 2107-2113.

Mitsuma T., Nihel N. Gershen Gorn M.C., and Hollander C.S.

Serum triiodothyronine : Measurements in human serum by radioimmunoassay with corroboration by gas liquid chromatography.

The journal of clinical investigation 1971 - 50 - 2679-2688.

Mornex R., Berthezene et Jordan D.
Contrôle de la sécrétion de TSH.
Sce d'endocrinologie et des Mies de la nutrition.
"Le cerveau et les hormones" 87-108.

Nathaniel P.W. and Thomas A.L.
Plasma triiodothyronine concentration in the Newborn
Calf. Exper ientia 1973 - 20 - 14-26.

Nauman J., Nauman A. and Werner S.C.
Total and free triiodothyronine in human serum
Journal of clinical investigation 1967 - 46 - 8 -
1346-1353.

Nouel J.P., Brunelle Ph., Chaumant J., Bohvon Cl.
Intérêt de la détermination de la triiodothyronine séri-
que en pathologie thyroïdienne.
Colloque de Tours 9 & 10 Juin 1972 - 93-97.

Nouel J.P., Brunelle Ph. , Chaumant J., Segond O. and
Bohvon C.
La triiodothyronine sérique en pathologie thyroïdienne
Nelle Presse med. 1973 - 2 - 4 - 219-222.

Nouel J.P., Brunelle Ph., Segond G., Schrub J.C., and
Wolf L.M.
Le dosage de la triiodotnyronine sérique en pathologie
thyroïdienne
Annales d'endocrinologie 1974 PARIS - 35 (269-240.

Oppeinheimer J.H., Schwartz L.H. and Sursks.I.
Propylthiouracil inhibits the conversion of thyroxine
to triiodotnyronine.
The journal of clinical investigation Septembre 1972
51 - 9 - 2493-2497.

Peyrin J.O., Bornet H. et Roux D.
Premiers résultats comparés aux autres paramètres sériques
du dosage radioimmunologique de T_3 en pathologie thyroïdienne,
Annales d'endocrinologie PARIS 1974 - 35 - 271-272.

Philbert M.
Exploration fonctionnelle thyroïdienne - 9 - 109-130.

Pittman S.C., Chambers J.B. and Read V.H.
The extrathyroïdal conversion rate of thyroxine to triiodo-
thyronine in normal Man.
Journal of clinical investigation 1971 - 50 - 1187-1196.

Postmes Th.J., Vanhout J.C., Coene Graeht J., G.Saat and Willems P.

A radioimmunoassay study and comparison of seasonal variation in plasma triiodothyronine and thyroxine concentrations in normal healthy persons.

Clinica chimica Acta 1974 - 50 - 189-195.

Refetoff S., Degroot L.J., Benard L.J. and Dewind L.

Studies of a sibship with apparent hereditary resistance to the intracellular action of thyroid hormone.

Metabolism August 1972 - 21 - 8.

Refetoff S., Malow R. and Bigazzi N.

Metabolism of thyroxine T_4 and 1 - Triiodothyronine (T_3) by human fibroblasts in tissue culture : Evidence for cellular binding proteins and conversion of T_4 to T_3 .

Endocrinology OCTOBRE 1972 - 91 - 4.

Rogowski P., Siersbaek K., Nielsen and Molholm Hansen J.

Seasonal variation in neonatal thyroid function.

The journal of clinical endocrinology and metabolism

Novembre 1974 - 39 - 7 - 919-922.

Rubenstein H.A., Butler U.P.Jr. and Werner S.C.

Progressive decrease in serum triiodothyronine concentration with human aging : radioimmunoassay following extraction of serum.

Journal of clinical endocrinology and metabolism August 1973
37 - 21 - 247-253.

Savoie J.C., Bellarbarba D., Thomopoulos P., Massin J.P., et Leger F.

Dosage radioimmunologique sérique.

Annales d'endocrinologie - PARIS 1974 - 35 - 273-274.

Savoie J.C., Bellarbarba D., Thomopoulos P., Massin J.P., et Leger F.

Sérum T_3 R.I.A.

Annales d'endocrinologie - PARIS 1975 - 36 - 171-172.

Siegel S.J., Line W.F., Yang N.S.T., Kwaw A. and Franck C.

Solid phase triiodothyronine radioimmunoassay.

The journal of clinical endocrinology and metabolism
Octobre 1973 - 37 - 526-532.

Singer A. and Nicoloff J.T.

Estimation of the triiodothyronine secretion rate in euthyroid man.

The journal of clinical endocrinology et metabolism.
July 1972 - 35 - 1.

② Brenner M., Sterling K., Newman S., Odell W.D. and Bellabarba D.
The significance of triiodothyronine (T_3) in maintenance of euthyroid. Status after treatment of hyperthyroidism
The journal of clinical endocrinology and metabolism
November 1971 - 33 - 5.

Sung C., Cavalieri L. and R.
 T_3 thyrotoxicosis due to metastatic thyroïcarcinoma.
The journal of clinical endocrinology and metabolism
February 1973 - 36 - 2.

Surks M.I., Schadow A.R., Oppenheimer J.H.
A New radio immunoassay for plasma β -triiodothyronine.
Measurements in thyroïd disease and in patients maintained on hormonal replacement
Journal clinical of investigation - 1972 - 51 - 3104-3113.

Tata J.B.
La régulation de la synthèse des protéines par les hormones thyroïdiennes.
Colloque d'endocrinologie 1969 - 4 - 83-96.

Tubiana M. et Bok B.
Hormones thyroïdiennes 3 - 37-46.

Tubiana M., Fragu P. et Bazin J.F. villejuif.
Indications relatives des tests in vitro et in vivo pour l'exploration de la fonction thyroïdienne
Colloque de Tours 9 & 10 Juin 1972 - 67-83.

Tubiana M., Bonnot R., Gellix, Dutreix J., Pierquin B.
Résultats de 5000 tests d'exploration fonctionnelle de la thyroïde par l'iode radio actif. Presse médicale 1958 - 66 - 64.

Wahner H.
Sérum triiodothyronine: measurements by the Sterling method a critical evaluation.
American Journal of clinical pathology - April 1973 - 59 4 - 524-530.

Werner S.C., Acebedo G. and Radichevich I.
Rapid radioimmunoassay for both T_4 and T_3 in the same sample et in human serum.
The journal of clinical endocrinology and metabolism.
March 1974 - 38 - 3 - 423-495.

De Vissher M., de Nayer P. et Wanden Schrieck H.G.
Anomalies génétiques ou acquises des protéines de transport des hormones thyroïdiennes
Colloque d'endocrinologie 1969 PARIS - 9-57?

"Par délibération de son conseil en date du 10 novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en
date du 14 décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN,

